



TITLE:

人工腎臓に関する化学工学的研究(Dissertation_全文)

AUTHOR(S):

岡崎, 正之

CITATION:

岡崎, 正之. 人工腎臓に関する化学工学的研究. 京都大学, 1978, 工学博士

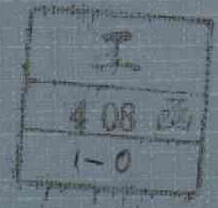
ISSUE DATE:

1978-07-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k2078>

RIGHT:



人工腎臓に関する化学工学的研究

岡 崎 正 之

人工腎臓に関する

化学工学的研究



1977年8月

岡崎正之

目 次

緒論	1
1. 自然腎の機能	2
2. 人工腎臓装置	4
3. 透析器の性能評価	9
4. 人工腎臓のいたち	12
5. 本論文の目的と内容	17
使用記号	19
第 1 章 人工腎臓用透析膜の性能	20
1-1. 緒言	20
1-2. 既往の研究	21
1-3. 膜抵抗測定の理論	23
1-4. 実験装置及び実験方法	26
1-5. 実験結果及び考察	29
1-6. 結論	40
使用記号	41
第 2 章 血液透析器の性能	42
2-1. 緒言	42
2-2. 既往の研究	43
2-3. 血液系での総括物質移動係数推算 の理論	44

2 - 4.	実験装置及び実験方法	49
2 - 5	実験結果及び考察	54
2 - 6.	結論	67
	使用記号	68
第 3 章	吸脱着方式による歪析液処理	69
3 - 1.	緒言	69
3 - 2.	吸着平衡に関する実験方法及び結果	71
3 - 3.	吸着カラムに関する実験方法及び 結果	76
3 - 4.	模擬歪析実験装置及び実験方法	84
3 - 5.	模擬歪析実験結果及び考察	86
3 - 6.	結論	94
	使用記号	95
第 4 章	血液の限外濾過	96
4 - 1.	緒言	96
4 - 2.	既往の研究	99
4 - 3.	濃度分極現象の理論	100
4 - 4.	実験装置及び実験方法	102
4 - 5.	実験結果及び考察	105
4 - 6.	結論	120
	使用記号	121

総括	122
あとがき	123
引用文献	124
発表論文目録	129
謝辞	130

緒 論

人工腎臓は、腎臓炎、腎盂腎炎、糖尿病や高血圧により自然腎の機能に障害を受けた慢性腎不全患者に対する延命手段として、又は、交通事故や分娩、手術直後の急性腎不全患者に対する一時的な腎臓の代用手段として用いられている。

現在、実用に供されている人工腎臓は、透析方式人工腎臓と呼び、半透膜を介して一方に血液、他方に透析液を流すことにより、拡散の原理に基づいて血液中から蛋白代謝終末産物を除去するものである。この人工腎臓装置は、常温、常圧に近い条件下で操作されるため、一見扱い易い化学装置のようにみえるが、血液と直接又は間接的に接触するため、厳しい生体条件を考慮しなければならない。従って、これまで人工腎臓に関する工学的研究はほとんどなされておらず、臨床的な立場から血液透析装置の製作と装置の操作条件の決定が、経験的になされていたにすぎず、装置の効率についてはほとんど顧みられていなかった。

しかしながら、物質移動の立場から眺めてみると、人工腎臓装置は、拡散、膜透過、吸着、イオン交換、限外濾過といった化学工学的単位操作が応用できる装置と考

えられ、工学的な立場から装置の効率や操作条件を検討したり、新システムの開発に取り組むにふさわしい研究対象といえる。

1. 自然腎の機能

我々の生命を維持するために摂取しなければならない三大栄養素のうち炭水化物と脂肪は体内で完全に燃え切って炭酸ガスと水になり、おもに肺から放出される。ところが体内に吸収された蛋白質は一部が組織の補給に用いられ血となり肉となるが、その残りは肝臓で処理され、尿素のような代謝終末産物は腎臓へ送られる。この代謝終末産物を尿として排泄するのが腎臓の大きな役割である。Fig. 1-a に示すように人の腎臓は、長径約 10cm で豆状をしており、腹部の後壁に密着して左右1個ずつ存在する。この腎臓は、Fig. 1-b に示すような合計 200 万個もの腎単位（ネフロン）から構成されており、その糸球体でまず限外濾過により血球や蛋白質のような高分子を除く低分子、中間分子量物質を濾過する。この濾過量は1日 180 L にも及ぶが、Fig. 1-c, 及び Table 1 に示すように、その大半は糸球体に続く尿細管において選択的に再吸収され、代謝終末産物が濃縮されて最終的に尿として排泄される。(G1, Y1)

正常な腎臓の機能としては、

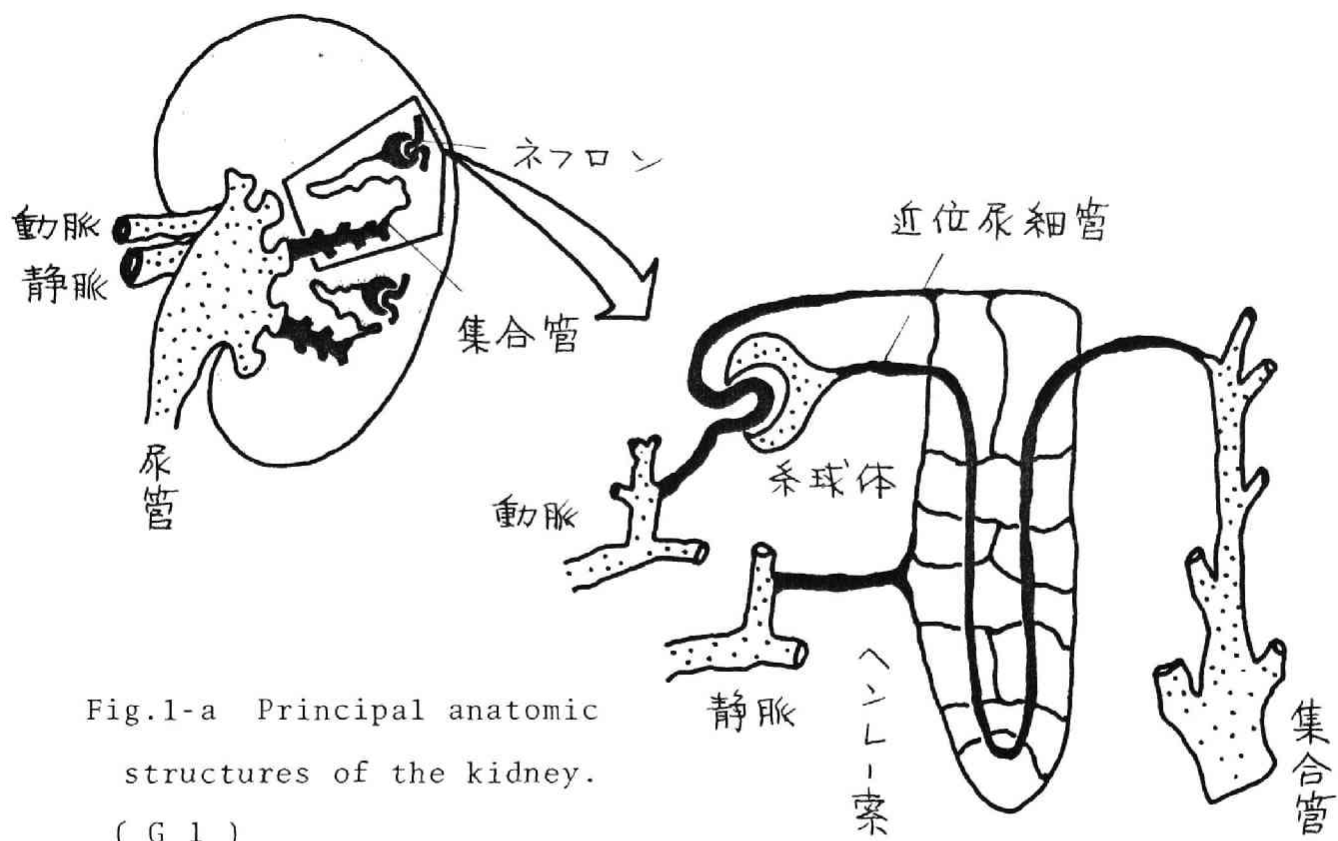


Fig.1-a Principal anatomic structures of the kidney.
(G 1)

Fig.1-b The nephron.
(G 1)

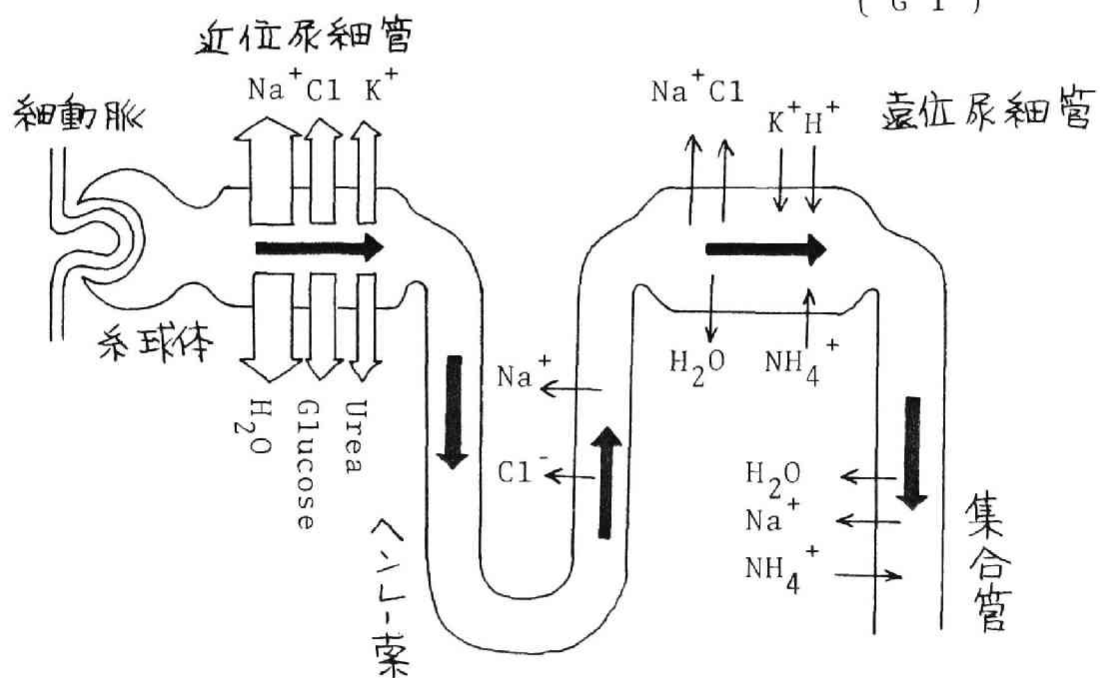


Fig.1-c Active and passive transport of the nephron.
(Y 1)

1). 蛋白代謝終末産物（尿素，尿酸，クレアチニンなど）の排泄。

2). 水，電解質代謝の調節。

3). 毒物，薬物の除去。

4). 血圧の調節。

5). 赤血球産生の調節。

などがあげられるが，現在の人工腎臓は，上記の1), 2), 3) の機能を代行しているにすぎない。(K1)

Table 1 Reabsorption in a normal adult human. (N1)

	糸球体での 濾過量	尿細管での 再吸収量	再吸収率 (%)
Na	26,000 mEq/day	25,850 mEq/day	99.4
P	900 "	900 "	100
Cl	18,000 "	17,850 "	99.2
HCO ₃	4,900 "	4,900 "	100
尿素	870 m mol/day	460 m mol/day	53
クレアチニン	12 "	1 "	8.3
尿酸	50 "	45 "	90
グルコース	800 "	800 "	100
水	180,000 ml/day	179,000 ml/day	99.4

2. 人工腎臓装置

現在広く普及している人工腎臓は、透析方式によるもので、この装置は大きく分けて血液を浄化する透析器と透析液を送る供給装置とからなる。(Fig 2)

透析器は、コイル型、平板型、毛細管型 (Fig. 3-a, 3-b, 3-c) の三種類に分類できる。透析膜は大半が Cuprophane[®] (Bemberg 社製再生セルローズ膜) であるが、最近アセチルセルローズ膜、ポリアクリロニトリル膜のような合成高分子膜も使われ始めた。透析膜

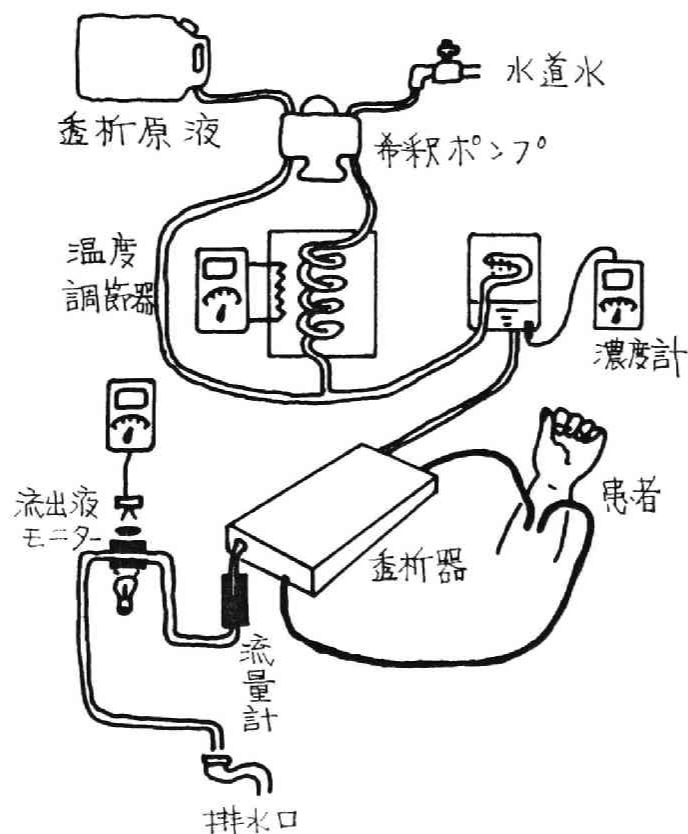


Fig.2 Schematic diagram of the dialysate supply system. (B 1)



セルロース膜

Fig.3-a Coil-type dialyzer.

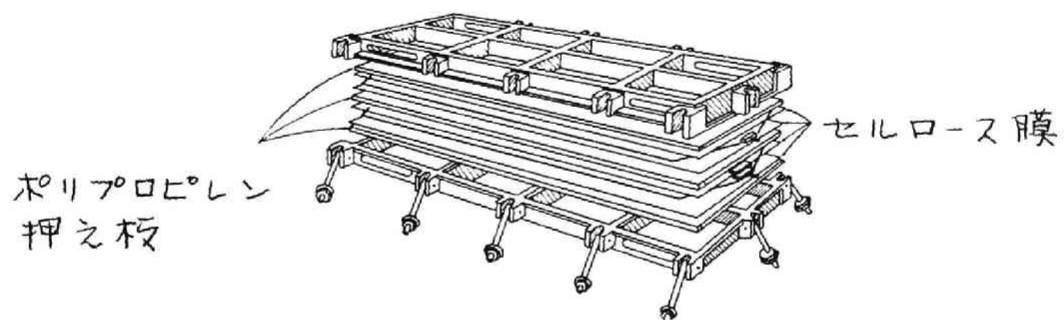


Fig.3-b Plate-type dialyzer.

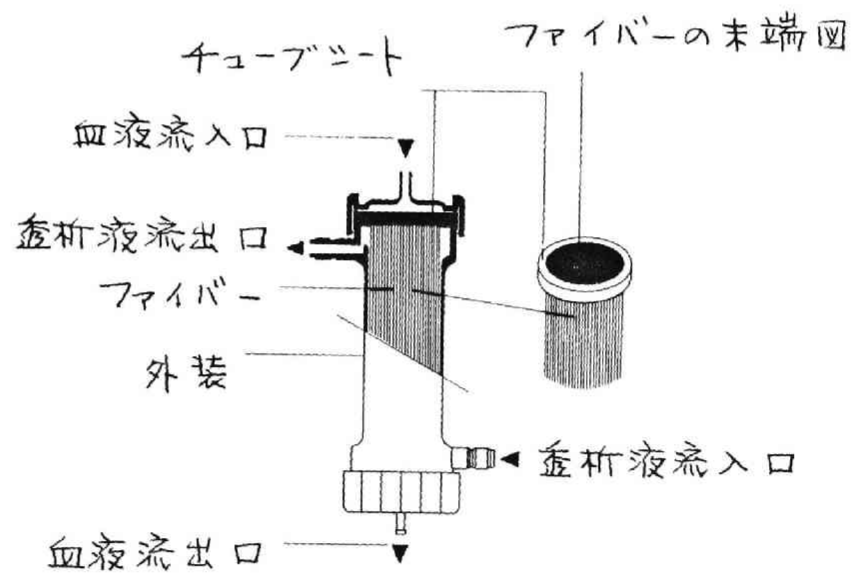


Fig.3-c Hollow fiber kidney.

は、体内代謝終末産物である尿素、尿酸、クレアチニンのような低分子を容易に透過させるが、蛋白質のような高分子やビルスに対しては不透過でなければならない。現在使用されている Cuprophane 膜は、分子量数万以上の高分子をまったく透過させない。膜面積は 1 m^2 程度（自然腎片方の濾過面積に相当）のものが多く、最近、中間分子量の毒性物質を除く目的から $2\sim 3\text{ m}^2$ もの膜面積を有する透析器も使われているが、余り短時間に透析を行なうと体液不平衡症状が現われる危険がある。

透析方式人工腎臓では、血液側と透析液側との濃度差を推進力として体内代謝終末産物を除去するため、透析液側の濃度を常にかなり低く保つ必要があり、従って多量の透析液を供給しなければならない。一回の治療での透析液所要量は、single pass 方式の場合、 300 l にも及ぶため、普通、透析液の数 10 倍に濃縮した透析原液を定比例ポンプを用いて水で希釈しながら供給する方法をとる。ところが、透析液中の各成分の濃度が時間的に変動すると人体に危険であるため、精度のよい高価な定比例ポンプが要求される。この他にも、あらかじめ多量の透析液（ 100 l 程度）を透析槽内に貯えておき、これを循環する batch 方式もあるが、この方式では、時間が経つにつれ、槽内の透析された物質の濃度が高くなるため、推進力は次第に減少して来る。このため、透

析液量を余り少なくすることはできない。

臨床に採用されている血液流量は、 $150 \sim 300 \text{ ml/min}$ の範囲にあるが、これ以上血液流量を大きくしたり血液側の物質移動速度を大きくするために乱れを与えたりすることは、血球成分を損傷したり、血液凝固の原因にもなるため、避けなければならない。それに對し、透析液側は、できる限り物質移動速度を大きくするための工夫が必要である。臨床に採用されている透析液流量は、

$200 \sim 1000 \text{ ml/min}$ の範囲にある場合が多く、総括物質移動速度を大きくするためには、透析液流量を増せばよいが、single pass 方式の場合には、その分だけ透析液所要量が多くなる。従って、多くの場合、メッシュを入れたり、脈動を与えるといった透析液側に乱れを与える工夫がなされている。また、透析中に体内の余剰水分を除くため、透析液側に $100 \sim 300 \text{ mmHg}$ 程度の陰圧をかけることが多い。

透析液は、イオンバランスや浸透圧バランスを保つために体液組成に近いように作られているが、現在使用されている市販の透析液は Table 2 に示すように、その組成がまちまちである。患者の個体差もあり、透析液の組成は、一律には決めがたい。

Table 2 Compositions of dialysate. (K 2)

	Electrolytes (mEq/l)							Glucose	Total
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Ca ²⁺	Mg ²⁺	HCO ₃	CH ₃ COO ⁻	(mg/dl)	Conc. (m Osm/l)
KOLFF	138	3.5	112	5	1.5	36	—	500	315
EDTA standard	130	2.0	99	2.6	1.5	—	35	200	283
医歯大 ₁	126	2.0	99	1.5	0.5	—	31.5	300	278
AKソリタM ₂	130	2.0	100.5	2.5	1.0	—	35	—	269
キングリー-I号	134	2.6	104	2.5	1.5	—	36.5	555	310
キングリー-II号	132	2	105	2.5	1.5	—	33	200	285
医歯大 ₂	132	2	90- 102	2	1.5	—	34	—	269

3. 透析器の性能評価

臨床面では、透析器の性能評価法として、次式で示されるような Dialysance (DI) が用いられる。

$$DI_B = Q_B \frac{C_{B\text{in}} - C_{B\text{out}}}{C_{B\text{in}} - C_{D\text{in}}} \quad (1)$$

そこで、

Q : 流量 (ml/min)

C : 被透析物質の濃度 (mg/ml)

添字 B : 血液側, D : 透析液側

in : 透析器入口, out : 透析器出口

しかしながら、現在市販されている透析器の形状や寸法は様々であり、真の透析器の性能評価を行なおうとす

ると、(1)式を一般性のある式に書きかえる必要がある。

いま、透析器内での物質収支を考えると、Fig. 4 に示すように試料が向流に流れる場合、膜を介して単位時間当りに通過する物質移動量は、

$$N = Q_B (C_{B_{in}} - C_{B_{out}}) = Q_D (C_{D_{out}} - C_{D_{in}}) \quad (2)$$

平均濃度差として対数平均濃度差をとると、

$$N = K_T A (\Delta C)_{lm} \quad (3)$$

ここで、

K_T : 総括物質移動係数 (cm/min)

A : 膜面積 (cm^2)

$$(\Delta C)_{lm} = \frac{(C_{B_{in}} - C_{D_{out}}) - (C_{B_{out}} - C_{D_{in}})}{\ln \frac{C_{B_{in}} - C_{D_{out}}}{C_{B_{out}} - C_{D_{in}}}} \quad (4)$$

(2) , (3) 式より

$$K_T = \frac{Q_B (C_{B_{in}} - C_{B_{out}})}{A (\Delta C)_{lm}} \quad (5)$$

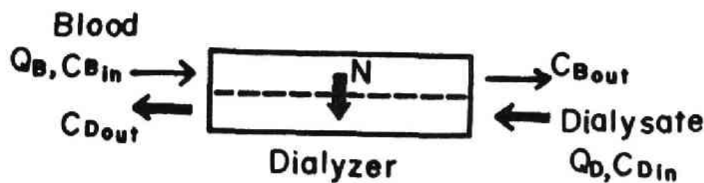


Fig. 4 Mass transfer in hemodialyzer.

(2) ~ (5) 式の関係を (1) 式に適用すると,

$$DI_B = Q_B \frac{1 - \exp[N_T(1-z)]}{z - \exp[N_T(1-z)]} \quad (6)$$

$z = 1$ の場合

$$DI_B = Q_B \cdot N_T / (N_T + 1) \quad (7)$$

但し,

$$N_T = K_T A / Q_B, \quad z = Q_B / Q_D$$

まったく同様に, 並流の場合には,

$$DI_B = Q_B \frac{1 - \exp[-N_T(1+z)]}{1+z} \quad (8)$$

が成立し, コイル型透析器のように液の流れ方が十字流とみなされる場合には,

$$DI_B = Q_B \frac{1 - \exp(-N_T)}{1+z[1 - \exp(-N_T)]} \quad (9)$$

が成立する。

ところが, 市販の透析器内では, ポンプによる脈動や膜の振動, サポートメッシュの挿入により液が乱れており, 一方, 血液中では赤血球の運動により液に乱れが生じたり, ヘマトクリット値の増加に伴ない血液の見掛け粘度が急激に増大したりするため, 液相物質移動係数の予測が困難で, いままで (6) ~ (9) 式中の総括物質移動係数 K_T の推算式が得られていなかった。本研究では, この点について第2章で検討する。

4. 人工腎臓のいたち

透析療法に初めて成功したのは、Koff (K3, 1943) である。彼はセロファンチューブをドラムに巻きつけ、このドラムを透析液内で回転させる人工腎臓を考案し、現在のコイル型透析器の原型を作った。以来、今日に至るまで、透析用の膜はすべてセルロース膜が用いられ、1965年頃までは、Visking[®] (Union Carbide 社) が、それ以後は Cuprophane[®] (Bemberg 社) が用いられている。最近、合成高分子膜の透析膜が数多く試作されているが、透析効率と機械的強度及び価格の総合点からみて、天然のセルロース膜にはおよばない。(K2)

人工腎臓が長期延命の手段として脚光をみびるようになったのは、Kilra (K4) の研究に負う所が大きい。彼らは、コイル型透析器に比べて血流抵抗も小さく、体外循環容量も少ない平行平板型透析器を使用することにより、体液不平衡症候群 (dis-equilibrium syndrome) をなくし得た。ただし、長期透析療法を可能にしたものとして Teflon 製 A-V shunt や血液抗凝固剤ヘパリンの開発を忘れてはならないが、ここでは人工腎臓を装置工学的な立場からのみ検討する。

さらに最近、アセチルセルロースやキュプロアンモニウムレーヨンの毛細管状の膜を束ねた、いわゆる Hollow fiber kidney なる小型軽量の透析器が登場し、注目

を集めている。このような人工腎臓の発達は、純人工の機械で生命を維持するものとして、医学史上画期的なできごとであると言えるが、同時に透析療法に関連する多くの医学的、社会的諸問題をひきおこした。

従来の透析方式人工腎臓は、自然腎機能のごく一部を代行しているにすぎず、拡散の原理に基づいているため、透析液が多量に必要であり、慢性腎不全患者の頭痛や吐き気、神経障害の原因とも考えられている中間分子量毒性物質（B2, B3, B4）を除きにくい欠点があり、透析方式による限り人工腎臓の小型化には限界がある。従って、患者が人工腎臓装置や治療に拘束されることなく社会復帰ができるようになるためには、どうしても他の原理に基づく人工腎臓が必要となる。

透析以外の原理に基づく人工腎臓に関する研究としては、Henderson（H1, H2）らの限外濾過方式があげられる。（Fig. 5）彼らの方式は、血液をいったん限外濾過することにより、血液中の血球、蛋白質のような高分子を除く代謝終末産物を含む低分子、中間分子量物質を除き、代わりに新鮮な人工体液を供給しようとするものである。しかしながら、この方式によると一回の治療で体液をほとんど入れかえることになり、現在のところその実用化には臨床問題が多い。一方、吸着方式としては、Yatzidis（Y2）らが、活性炭カラム中に

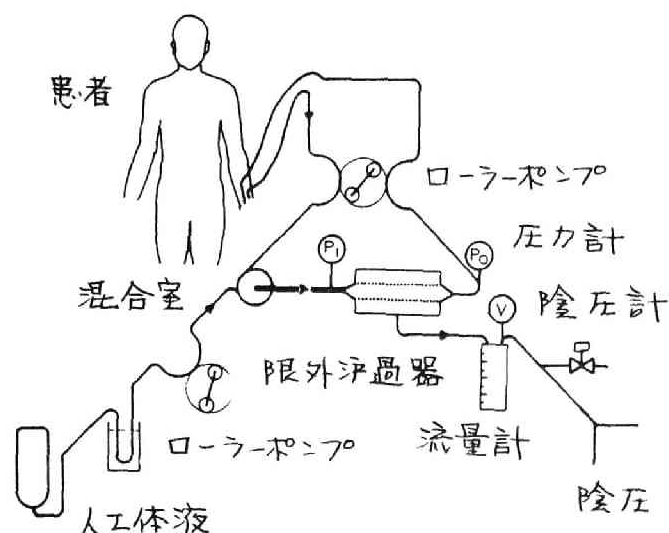


Fig.5 Schematic diagram of the hemodiafiltration. (H 2)

血液を直接流す，いわゆる血液直接灌流 (direct hemoperfusion) の実験を行なったが，血液凝固，溶血，さらに炭素が肺に沈着するなどの問題点が指摘された。そこで Chang (C1), Andrade (A1) らは，活性炭をマイフロカプセル化して小さなカラムに充填し，直接血液を流すことにより代謝終末産物を除去することを試みている。しかし，この吸着方式は，主要代謝終末産物である尿素に対する活性炭の吸着能力が低いために小型化するには無理があり，体内の水分調節も行なえない。

この欠点を克服するために Chang (C2) らは，尿素をまず酵素 Urease により分解し，生成したアンモニアを除去する方法を考案しているが，アンモニアは毒

性が強いので、人体に危険のない濃度 (10^{-5} M) にまで除去することは困難である。Sparks (S1) は、尿素の加水分解によって生じたアンモニアをイオン交換樹脂を用いて除去しようと試みたが、人体に危険のないアンモニア濃度レベルまで下げることができなかった。

(Fig 6)

その他に、著者も EHA, DAS 等の吸着剤あるいはクロレラ菌、酵素アスパルターゼを用いてアンモニアを除去する研究を行なったが、イオンバランスや pH バランスがくずれたり、吸着剤が溶解してしまうなどの欠点があり、現在の所、適当なアンモニア吸着剤は見つっていない。Gordon (G2) は、このアンモニア吸着

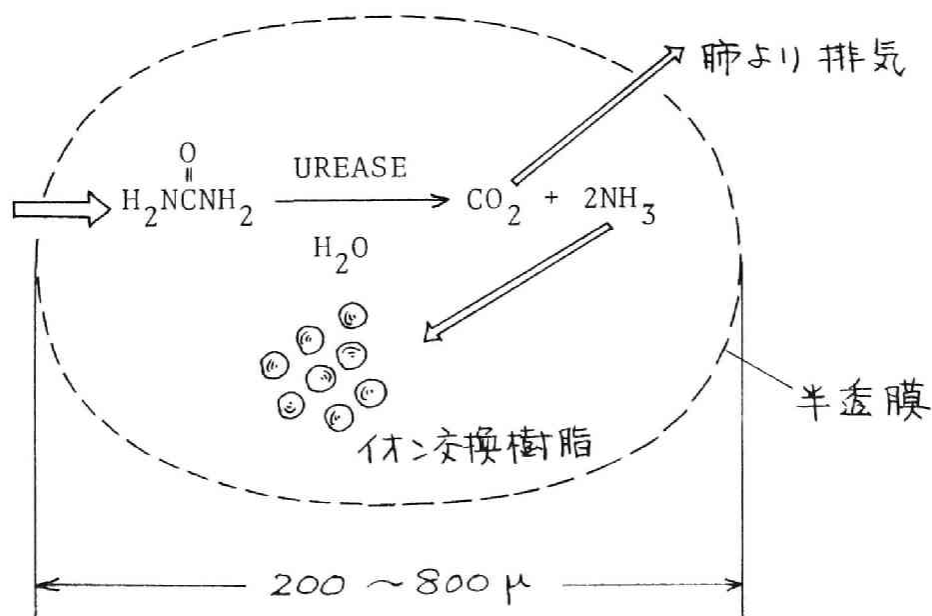


Fig.6 Schematic of urea-removing microcapsule. (S 1)

剤として，リン酸ヅルコニウムを使用することにより，透析液を従来の $1/50$ 程度に減らし得る小型人工腎臓を開発したが，リン酸ヅルコニウムも一種のイオン交換樹脂であるため，透析液中のイオンバランスが一定しないという欠点があり，長期透析療法に耐え得るかどうか疑問である。

一方，Chang (C3)，Sparks (S2)らは，活性炭マイクロカプセルを内服薬として用い，直接胃腸から代謝終末産物を除去しようと試みたが，この方法も多量の活性炭を要し，腎臓の代用としては使えない。（一回の透析で除去しなければならない尿素量は約 $30g$ ，これを活性炭のみで吸着するとなると，およそ $10kg$ が必要。）

このように，小型人工腎臓の開発が前途多難である原因は，生体条件（ $37^{\circ}C$ ， $PH 7.4$ ）において，不要な物質のみ吸着し得る選択性を有し，生体に対して無害といったきわめて厳しい条件をすべて満足し得る吸着剤が容易に見つからない点にある。

5. 本論文の目的と内容

現在の透析方式人工腎臓は、膜を介する拡散の原理に基づくため、膜の透過性能が透析効率を左右する。そこで本研究では、まず第1章で透析膜の性能を検討した。特に最近、慢性腎不全患者の頭痛や吐き気、神経障害の原因となっていると言われる中間分子量毒性物質の透過性能に主眼をおいた。

第2章では、現在市販されている透析器の形状が様々であり、また血液側の物質移動係数が予測しにくいため、血液を流した場合の透析器の性能を物質移動係数の面から検討できる推算式を導出した。

第1章、第2章が現行の透析方式人工腎臓と物質移動の立場から研究したものであるのに対し、第3章は、人工腎臓装置の改良に関する研究である。従来の透析方式人工腎臓では、多量の透析液が必要であり、透析原液を希釈するための高価な定比例ポンプも必要なことから、この透析液所要量を少なくする透析液処理システムを研究した。活性炭は、尿素に対する吸着能力が低いため、そのまま用いたのでは多量の活性炭が必要である。そこで、2本の活性炭カラムを用い、吸脱着をくりかえしながら連続的に透析液を再生する方式を考案した。

第4章では、Henderson らの考案による限外濾過方式人工腎臓が将来の小型人工腎臓の開発につながるもの

との考えに立ち、血液の限外濾過特性、特に限外濾過流束に及ぼす赤血球の影響について明らかにし、血液の限外濾過流束を推算できる実験式を得た。

NOMENCLATURE

A : membrane area (cm^2)

C : concentration (mg/ml)

$(\Delta C)_{lm}$: logarithmic mean concentration difference (mg/ml)

DI: dialysance (ml/min)

K_T : overall mass transfer coefficient (cm/min)

N : mass transfer rate (mg/min)

$$N_T = K_T A / Q_B$$

Q : flow rate (ml/min)

$$z = Q_B / Q_D$$

Subscripts

B : blood side

D : dialysate side

in : inlet

out : outlet

第 1 章 人工腎臓用透析膜の性能

1-1. 緒言

現在、腎不全患者に対して広く用いられている人工腎臓用の血液透析器は、血液側と透析液側の濃度差を利用し、膜を介する分子の拡散、すなわち透析によって血中の尿素その他の代謝終末産物を除去するものである。透析器のタイプは大きく分けて平板型、毛細管型、コイル型の3種類に分類できる。いずれの場合にも膜を介しての物質移動現象を利用したものであるため、透析される物質の分子量が大きくなるにつれ、その移動速度は低下する。透析患者の頭痛や吐き気、神経障害などの原因は、血液中の中間分子量の毒性物質が除去されにくいためと一般に考えられており、このような中間分子量物質に対する透過性能のすぐれた膜が要望されている。透析器の設計に当っては、膜の両側の液境膜物質移動抵抗は、理論やデータから推定できるが、透析膜抵抗の値は実験により求めなければならない。

本研究では、中間分子量物質に対する透過性能のよい透析膜を捜す目的で、従来広く用いられているキュプロファン膜と中間分子量物質に対する膜透過性が比較的よいと思われる変性ポリアクリロニトリル膜との比較を行った。

1-2. 既往の研究

攪拌槽内での液相物質移動に関する研究としては、Marangozis (M1)らが、邪魔板なしで実験を行っており、次の相関式が成立すると報告している。

$$Sh = 0.635 Sc^{1/3} Re^{0.70} \quad (1-1)$$

$$100 < Re < 100,000$$

$$Sh = kl/D, \quad Sc = \nu/D, \quad Re = rd^2/\nu$$

膜を介する攪拌槽型透析装置の物質移動に関しては、Kaufmann (K5)らのセロファン膜を使ったショ糖の膜透過に関する研究があり、液相物質移動係数について、

$$Sh = 0.105 Sc^{0.32} Re^{0.68} \quad (1-2)$$

$$387 < Sc < 1,622$$

$$23,500 < Re < 440,000$$

$$Sh = kd/D, \quad Sc = \nu/D, \quad Re = d^2w/\nu$$

なる相関式が得られている。

人工腎臓用透析膜の透過性に関する研究としては、Colton (C4), Smith (S3)ら、野原 (N2), 内山 (U1), 松本 (M2)の攪拌槽における尿素の透析実験がある。彼らの研究は主として低分子の尿素に対する膜の透過性に関する研究であるが、最近、中間分子量毒性物質が腎不全患者に少なからずの影響を及ぼしているとの報告もあり、本研究では、この中間分子量物質の膜透過性に主

眼を置いた。特に Babb (B2) らは、実際の血液透析において、中間分子量物質の除去率は、透析時間と膜面積に比例するという Square-meter-hour hypothesis なる仮説を提案しているが、これは言い換えれば分子量が大きくなるに従い、膜抵抗支配になり、液相物質移動抵抗を減らしても中間分子量物質の透析効率はよくなるという意味に他ならない。

1-3 膜抵抗測定 の理論

透析では、膜を隔てて一方の溶液中から他方の溶液中へ、両者の濃度差を推進力として溶質を拡散により移動させるため、Fig. 1-1 に示すような膜抵抗 R_M 、及びその両側に溶液膜抵抗 R_I 、 R_{II} が存在する。ここで総括物質移動係数を K_T とすると、総括抵抗 R_T は、

$$R_T = 1/K_T = R_I + R_M + R_{II} \quad (1-3)$$

と表わされる。 R_M は膜と溶質が決まれば不変であるが、 R_I 、 R_{II} は溶液の乱れ方や、透析器の形状によって変る。

透析膜の性能を調べる場合に上述の関係を適用する。回分式の透析実験を行なうものとし、膜の一方の溶液の体積を V_I 、膜の他の側の体積を V_{II} 、膜面積を A 、時間

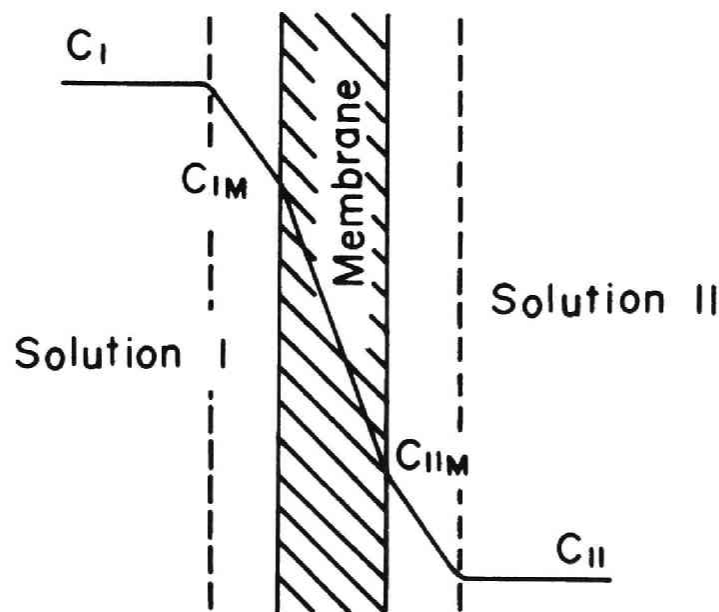


Fig.1.1 Concentration gradient.

を t とし, V_I, V_{II} は変化しないとする, 物質収支から,

$$-V_I \frac{dC_I}{dt} = V_{II} \frac{dC_{II}}{dt} = K_T A (C_I - C_{II}) \quad (1-4)$$

$$V_I (C_{I_0} - C_I) = V_{II} (C_{II} - C_{II_0}) \quad (1-5)$$

ただし, $t=0$ で $C_I = C_{I_0}$, $C_{II} = C_{II_0}$

(1-4), (1-5) 式より

$$V_{II} \frac{dC_{II}}{dt} = K_T A \left\{ C_{I_0} - \frac{V_{II}}{V_I} (C_{II} - C_{II_0}) - C_{II} \right\} \quad (1-6)$$

$$\text{そこで,} \quad a = V_{II} / V_I \quad (1-7)$$

$$b = C_{I_0} + a C_{II_0} \quad (1-8)$$

$$c = b / (1+a) \quad (1-9)$$

とおくと,

$$\frac{dC_{II}}{dt} = - \frac{K_T A (1+a)}{V_{II}} (C_{II} - c) \quad (1-10)$$

(1-10) 式を積分すると,

$$\ln \frac{C_{II_0} - c}{C_{II} - c} = \frac{K_T A (1+a)}{V_{II}} \cdot t \quad (1-11)$$

$C_{II_0} = 0$ ならば,

$$\ln \frac{c}{c - C_{II}} = \frac{K_T A (1+a)}{V_{II}} t \quad (1-12)$$

(1-12) 式は, 右辺中 $K_T A (1+a) / V_{II}$ が定数であれば, 左辺を t に対してプロットすれば原点を通る直線が

得られることを示している。このことから、液濃度の経時変化を測定し、左辺の値を時間に対してプロットすれば、直線の勾配から総括抵抗 $R_T = 1/K_T$ が求まる。

さて、(1-3)式において R_I, R_{II} は液の流動状態が変化するのに応じて変化し、液の乱れが激しくなるにつれ、液境膜抵抗は小さくなり、極限を考えれば、この R_I, R_{II} の値は R_M に比べて十分小さくなり $R_T \approx R_M$ となる。実際の実験において液境膜抵抗を 0 とすることは不可能なので、いかにして R_M を求めるかが問題となる。攪拌槽内での物質移動に関する Marangozis, Kaufmann, Smith らの研究を考慮すると、液相物質移動係数 k は、攪拌翼の回転数 N の 0.7 乗に比例するとみなせる。この関係を (1-3) 式に代入すると、

$$1/K_T = 1/p_M + 1/(m N^{0.7}) \quad (1-13)$$

ここで、 $p_M = 1/R_M$ は膜透過係数、 m は比例定数である。そこで、回転数を種々変えて K_T を求め、縦軸に $1/K_T = R_T$ を、横軸に $N^{-0.7}$ をとって Wilson-plot (w1) をすると、直線が得られ、縦軸の切片より $1/p_M = R_M$ が得られることになる。

1-4. 実験装置及び実験方法

実験装置図を Fig. 1-2 に示す。溶液Ⅰ側(試料液側)容器, 溶液Ⅱ側容器はともに内径 50 mm^φ, 外径 60 mm^φ, 長さ 60 mm のアクリル樹脂製円筒からなり, 両者の間に透析膜をステンレスネット(20 メッシュ, 太さ 0.1 mm) 及びポリ塩化ビニールパッキンではさんで支持した。攪拌翼は翼径 45 mm, 翼幅 6 mm, 6 枚羽根ファンタービン型で, 左右同形のものを使用した。回転数は常に左右同じであり, 無段変速機及びスライダックを用いて変化させた。

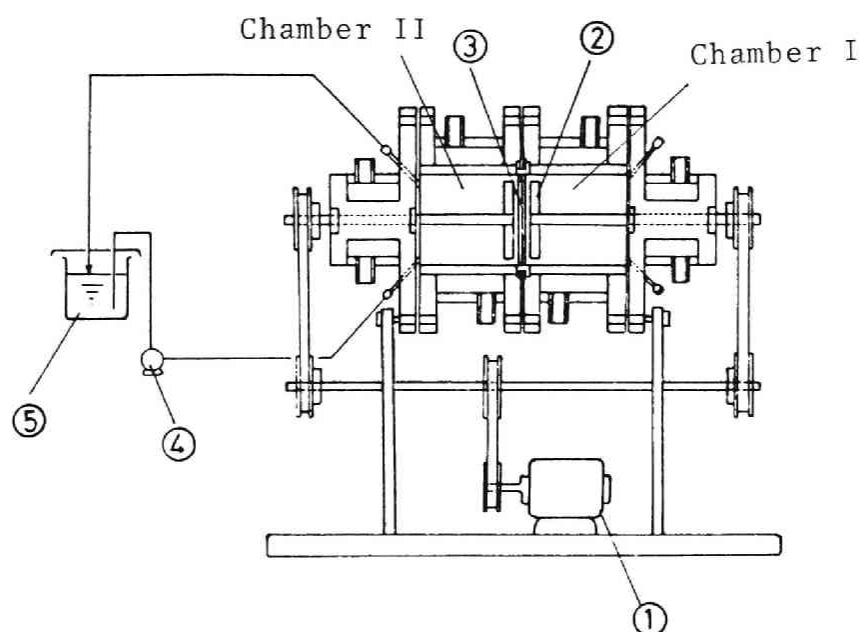


Fig.1-2 Experimental apparatus.

- | | |
|------------------------|--------------------|
| 1 Variable speed motor | 2 Impeller |
| 3 Membrane | 4 Circulating pump |
| 5 Reservoir | |

Table 1-1 Membrane thickness

Membrane	Dry thickness (μ)	Wet thickness (μ)
Cuprophane		
DC-7	22	43
UF II	23	39
Super coil	13	22
R.P.-5	12	18
Poly acrylonitrile		
DUY40-DK1	22	25
DK2	38	41
DK4	115	121
DUY-K2		22

膜としては, Table 1-1 に示すような市販の4種類の血液透析器(コイル型透析器 DC-7(アムコ), UF II(Travenol), スーパーコイル(循研); 積層型透析器 R.P.-5(Rhône Poulenc))に使用されているキュプロファン PT-150膜(Bemberg社製), 及びダイセル(株)試製の膜厚の異なる3種類の乾燥変性ポリアクリロニトリル膜(DUY40-DK1, DK2, DK4; 含水率は3種類とも25%), 湿潤変性ポリアクリロニトリル膜(DUY-K2; 含水率は70%)を使用した。この変性ポリアクリロニトリル膜は, ポリアクリロニトリル・ビニールピロリドンコポリマー(アクリロニトリル含量80%)より流延法によって作られた異方性

構造膜である。実験装置の有効膜面積は 196 cm^2 であった。

試料としては、一方の室 I (容積 125 ml) に試料溶液 (100 mg/dl 尿素水溶液, 市販の人工腎臓用透析液 キンダリー 1 号に尿素を溶かした 100 mg/dl 溶液, 20 mg/dl クレアチニン水溶液, 10 mg/dl ショ糖水溶液, 10 mg/dl イヌリン水溶液) を入れ, 他方の室 II (容積は室だけでは 125 ml , 貯液槽及び配管を含めて 200 ml) には純水を入れ, ローラーポンプで循環し, 一定時間ごとに体積変化が無視できる程度 (全量の 1% 未満) にサンプリングした。実験はすべて $37 \pm 1^\circ \text{C}$ の恒温室内で行ない, 定量はすべて以下に示す比色法によった。

尿素の定量; ウレアーゼ・インドフェノール反応による比色法 (S4)

クレアチニンの定量; Jaffe の反応による比色法 (S4)

ショ糖, イヌリンの定量; フェノール・硫酸反応による比色法 (F1)

なお, 水に対する限外濾過抵抗の測定は, 市販の円筒状濾過器 Ultrafiltration cell (MILLIPORE Co Ltd.) を用いて行ない, 限外濾過量はポンプにて加圧し, 一定時間内に濾過された水量を測定した。

1-5. 実験結果及び考察

1-5-1. 総括物質移動抵抗

キエプロファンPT-150膜，変性ポリアクリロニトリル膜を透過して来る尿素，クレアチニン，ツヨ糖，イヌリン濃度の経時変化を測定した結果の一例をFig 1-3に示す。理論式(1-12)に従って， $Q_m\{c/(c-c_{II})\}$ 対 t の直線の傾きから，総括物質移動係数 K_T が求まる。これらの実験結果から得られた総括物質移動係数の逆数である総括物質移動抵抗 R_T を回転数 N に対して片対数プロットした一例をFig. 1-4に示す。溶質の分子量が大きくなるにつれ，全抵抗に対する膜抵抗の割合がきわめて大きくなるため，回転数の影響がほとんどなくなり，膜抵抗支配の領域にはいることがわかる。また，低分子量物質に対する総括抵抗も回転数が大きくなるにつれ，次第に一定の値に近づいて行くことがわかる。しかしながら，回転数が無限大になるまで実験を行なうことは不可能なので，このグラフからは膜抵抗を推算することは難かしい。なお，尿素試料については，水溶液でも透析液に尿素を溶かした試料でも，差は認められなかった。すなわち，膜抵抗を推算する場合，透析液中に存在する他物質分子やイオンの存在による影響は，考慮に入れなければならないほど大きくはないと言える。

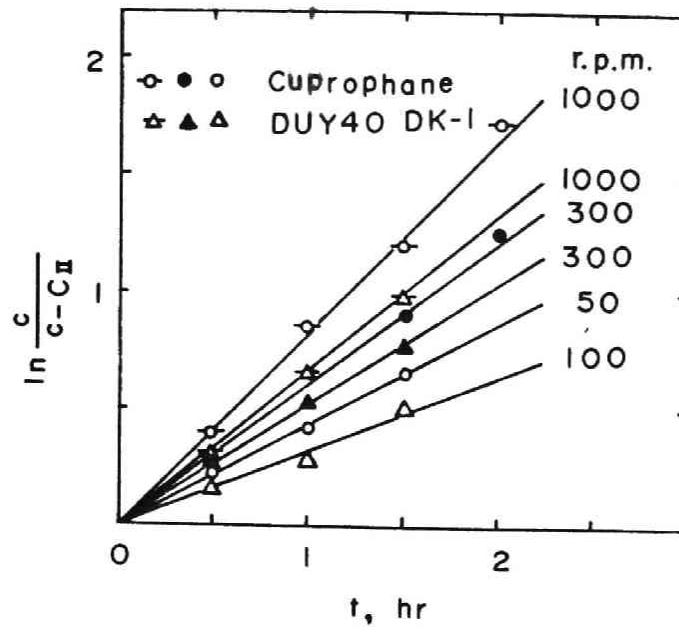


Fig.1-3 $\ln\{c/(c - C_{II})\}$ of urea vs time at various impeller speeds.

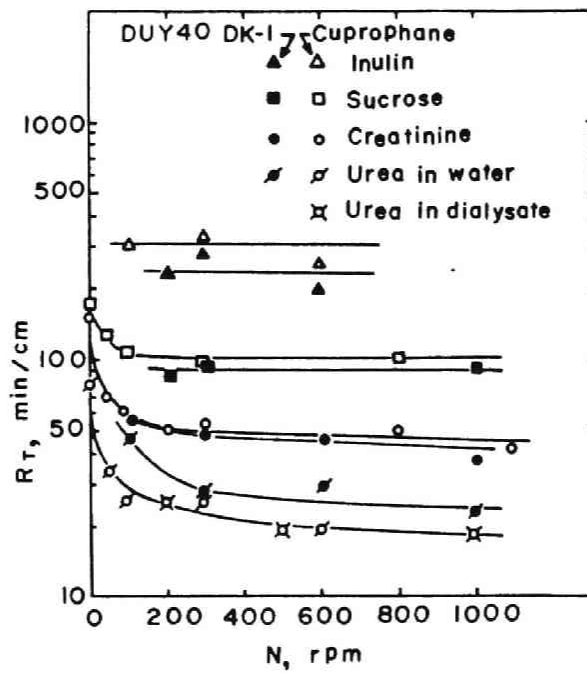


Fig.1-4 Total resistance vs impeller speed.

1-5-2. 膜抵抗

理論の所で述べたように，攪拌槽内での物質移動に関しては，液相物質移動係数 k_L , $k_L \propto N^{0.7}$ (N : 回転数) が成立するものと考え，総括物質移動抵抗 R_T を $N^{-0.7}$ に対して Wilson-plot した。その一例として，尿素水溶液試料の場合の実験結果を Fig 1-5 に示す。

$N \rightarrow \infty$ ($N^{-0.7} \rightarrow 0$) においては，液側の物質移動抵抗が無くなると考えられるため， $R_T = R_M$ とみなされ，縦軸の切片より膜抵抗 R_M が得られた。その結果をまとめて Table 1-2 に示す。

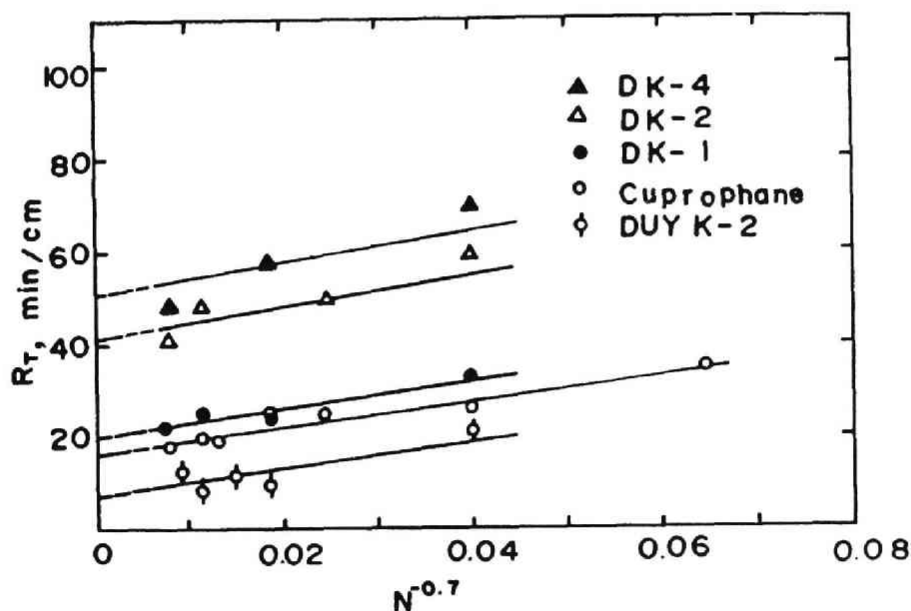


Fig.1 5 Wilson plots for data with aqueous solutions of urea.

Table 1-2 Membrane resistances R_M (min/cm)

Membrane	Urea	Creatinine	Sucrose	Inulin
Cuprophane				
DC-7	16.5	43.2	108	320
UF II	16.0	42.5	-	342
Super coil	15.6	40.0	111	299
R.P.-5	15.0	-	-	-
Poly acrylonitrile				
DUY40-DK1	20.0	40.2	90	240
DK2	41.0	60.5	104	260
DK4	50.6	93.0	148	530
DUY-K2	7.0	17.5	35	125

1-5-3 膜表層抵抗

膜厚の異なる3種類の乾燥変性ポリアクリロニトリル膜 (DUT 40-DK1, DK2, DK4) の膜抵抗を膜厚に対してプロットしたのが Fig 1-6 である。図において、膜抵抗 R_M と膜厚 θ との間には直線関係が成り立っているが、 $\theta \rightarrow 0$ の時でも、 $R_M \rightarrow 0$ にはならない。また、Table 1-1, 1-2 からわかるように、キュプロファン膜の膜抵抗値は、膜厚が変わっても余り変らない。これらの実験結果から、膜の表層部における抵抗は膜内部に比べて大きいことがうかがえる。この膜表層抵抗の原因を調べるために、走査型電子顕微鏡 (日立明石製 MSM-4S) を用いた。

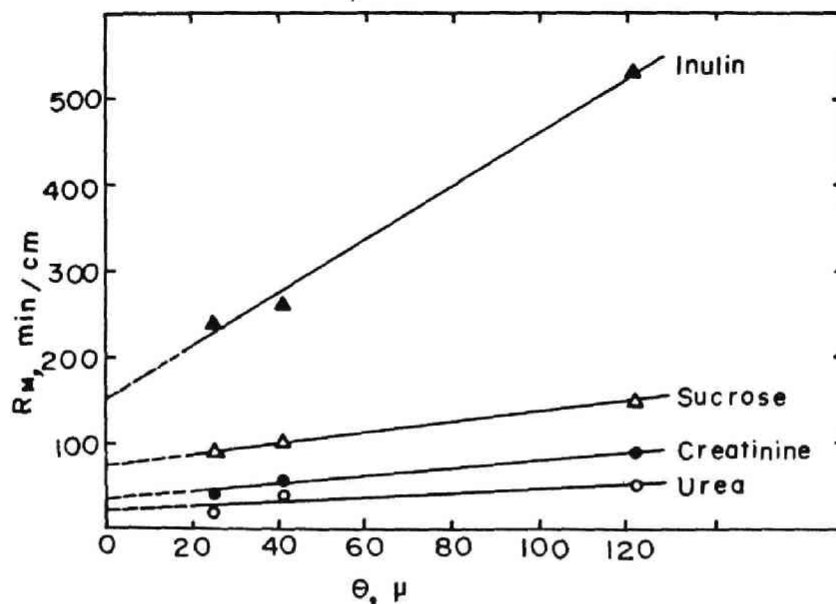


Fig.1-6 Membrane resistances vs membrane thickness.

乾燥変性ポリアクリロニトリル膜 DUY40-DK1 及び、
キュプロファン膜 PT-150 の膜断面の電子顕微鏡写真を Fig. 1-7a, 1-7b に示す。両者とも、膜内部に
比べて膜表層部は非常に緻密な薄層を形成していることが認められる。従って、この表層の緻密層が存在するため、余分の物質移動抵抗が生じ、Fig 1-6 の直線は、
原点を通らなかったものと考えられる。

この膜表層抵抗は、製膜時における膜表層部の収縮などにより、膜孔が膜内面に比べて小さくなったり、つぶれたりすることにより生じると考えられる。従って、膜内部の抵抗に比べて膜表層の抵抗も無視できず、特に乾燥膜に関しては、膜表層の抵抗が膜の全抵抗に大きく影響することがわかった。

1-5-4. 中間分子量物質の透過性

膜透過係数 P_M を拡散物質の分子量に対してプロットしたのが Fig 1-8 である。変性ポリアクリロニトリル膜は、キュプロファン膜に比べて、中間分子量物質に対する透過性がすぐれている。これは、電子顕微鏡写真 Fig. 1-7a, 1-7b からわかるように、キュプロファン膜の内部は比較的緻密な構造をしているのに対して、変性ポリアクリロニトリル膜は、膜内部の各所に空洞が認められ、このために膜表層を通過して膜内部

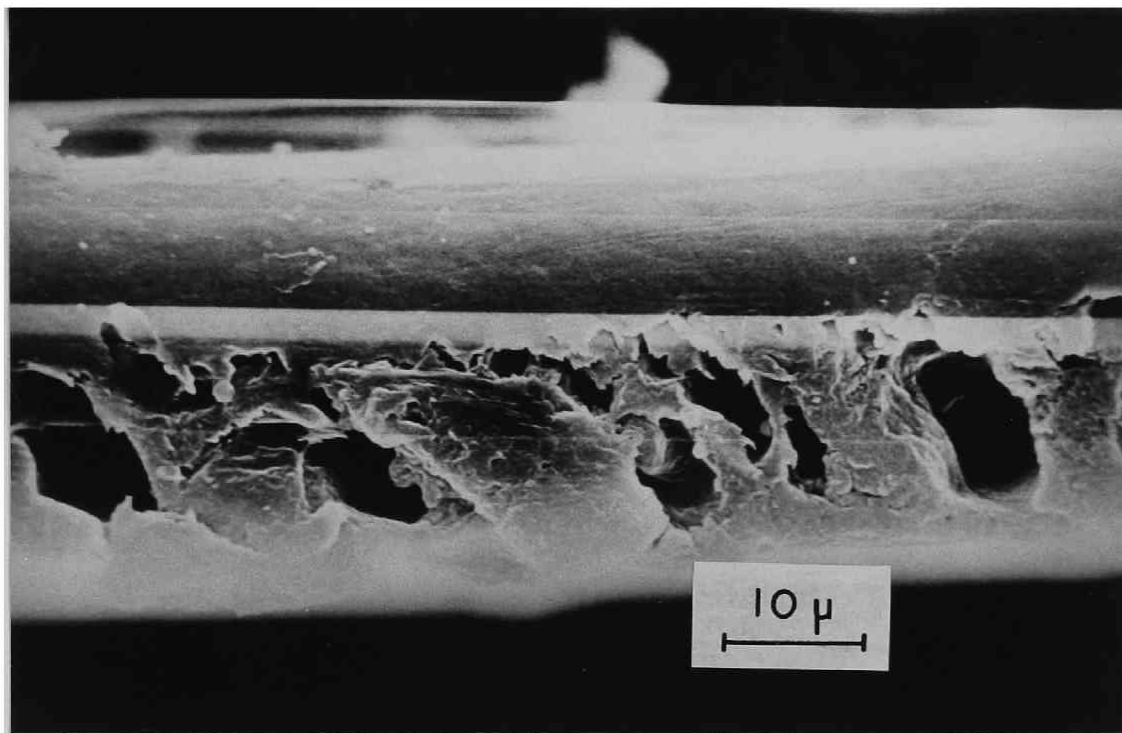


Fig.1-7a Slantwise section of polyacrylonitrile membrane
DUY 40-DK1.

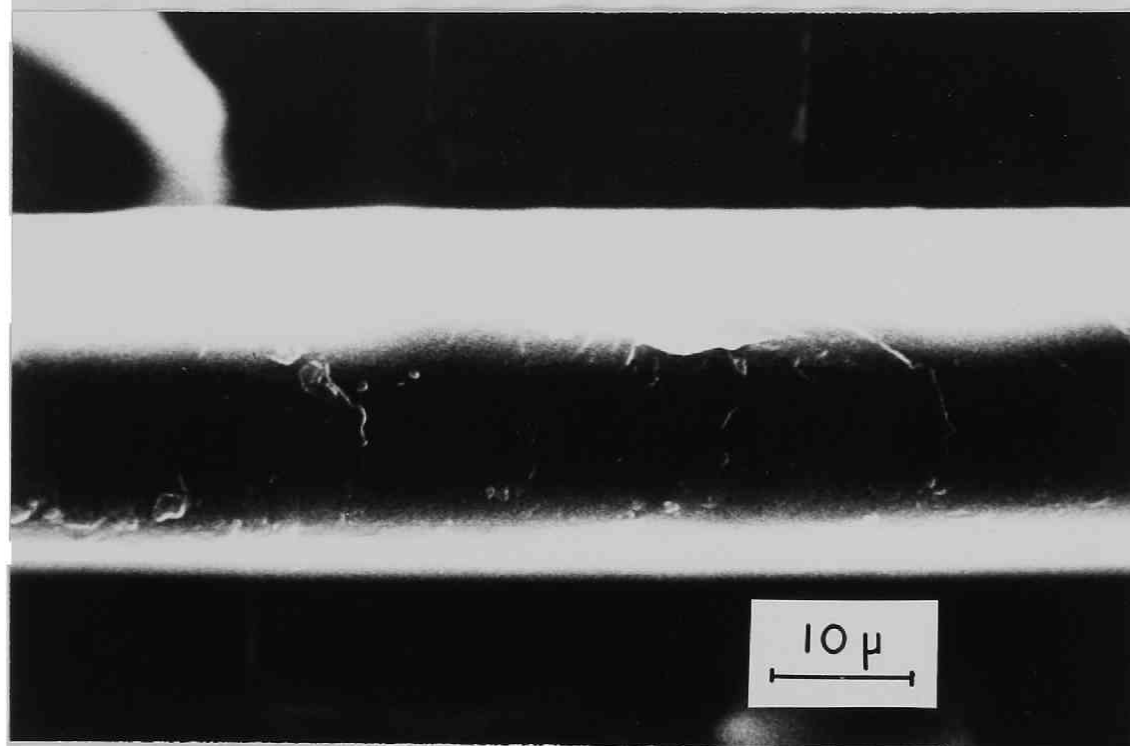


Fig.1 7b Slantwise section of Cuprophane PT 150.

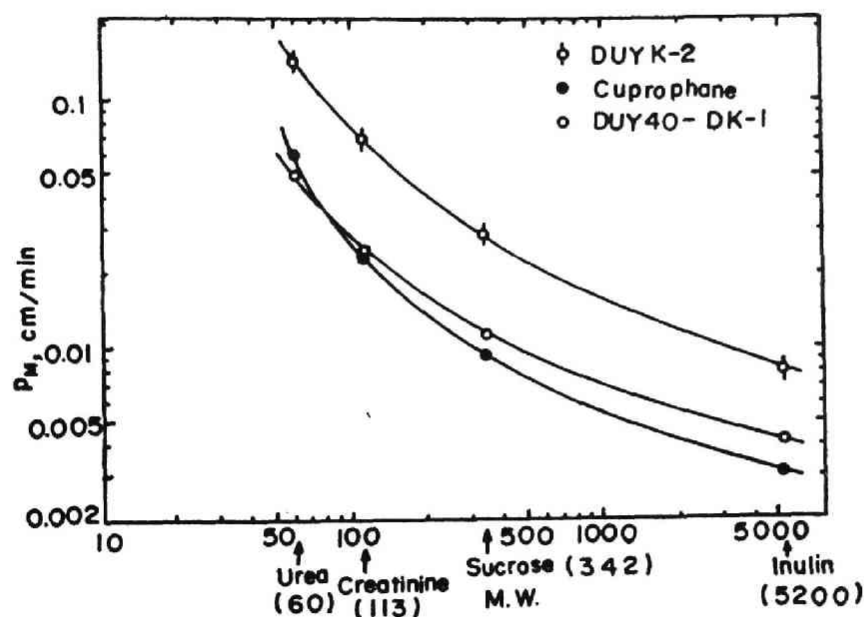


Fig.1 8 Membrane permeability vs solute molecular weight.

に浸入して来た中間分子量物質は、膜表層に比べて比較的容易に拡散できるものと考えられる。従って、分子量が大きくなるほど膜内部の空洞の影響は大きくなるといえる。

但し、Fig 1-8 に示すようなポリアクリロニトリル膜の方がキュプロファン膜に比べて、中間分子量物質に対する透過性がよいという実験結果を膜の透過機構から厳密に議論するためには、膜表層部及び膜内での孔特性（孔径、孔径分布、孔密度）を知らなければならない。しかしながら、本研究に使用したような厚みの方向に非等方な膜の孔特性に関する研究が乏しいため、拡散

抵抗と限外透過抵抗との相互関係を検討することにより膜内での透過機構を推察することにした。

Fig. 1-9 は、キュプロファン膜及びポリアクリロニトリル膜の水に対する限外透過抵抗 R_U を膜厚 θ に対してプロットしたもので、Fig. 1-6 に示す溶質の膜内拡散抵抗と類似の傾向を示した。このことは、限外透過と拡散とはまったく推進力が異なるにもかかわらず、両者の抵抗の間には、ある種の相互関係が存在することを意味する。しかもポリアクリロニトリル膜の方が、キュプロファン膜より限外透過抵抗の膜厚に対する依存度は小さい。また、ポリアクリロニトリル膜を用いた実験において、水に対する膜の限外透過抵抗 R_U と拡散抵抗 R_M との間には比例関係が成立した。その比例定数 R_M/R_U を透過物質の分子量に対してプロットすると、Fig. 1-10 に示すように、分子量が大きくなるにつれ拡散抵抗が分子量に依存する割合が増して行く。そこで各種の膜について、比較的測定しやすい水に対する膜の限外透過抵抗と膜厚との関係を求めておけば、これらの関係から溶質に対する膜の透過性を推測することは可能であろう。しかるに、Fig. 1-9, 1-10 の実験結果から考えても、ポリアクリロニトリル膜の膜内部の空洞は、中間分子量物質の透過を容易にしているものと推察される。

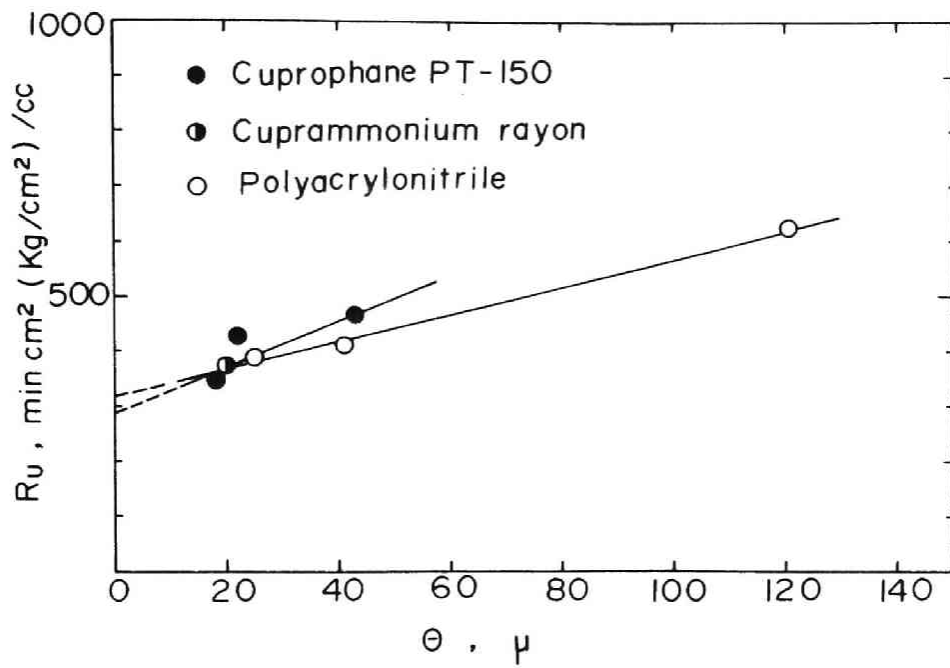


Fig.1-9 Ultrafiltration resistance of membranes for water.

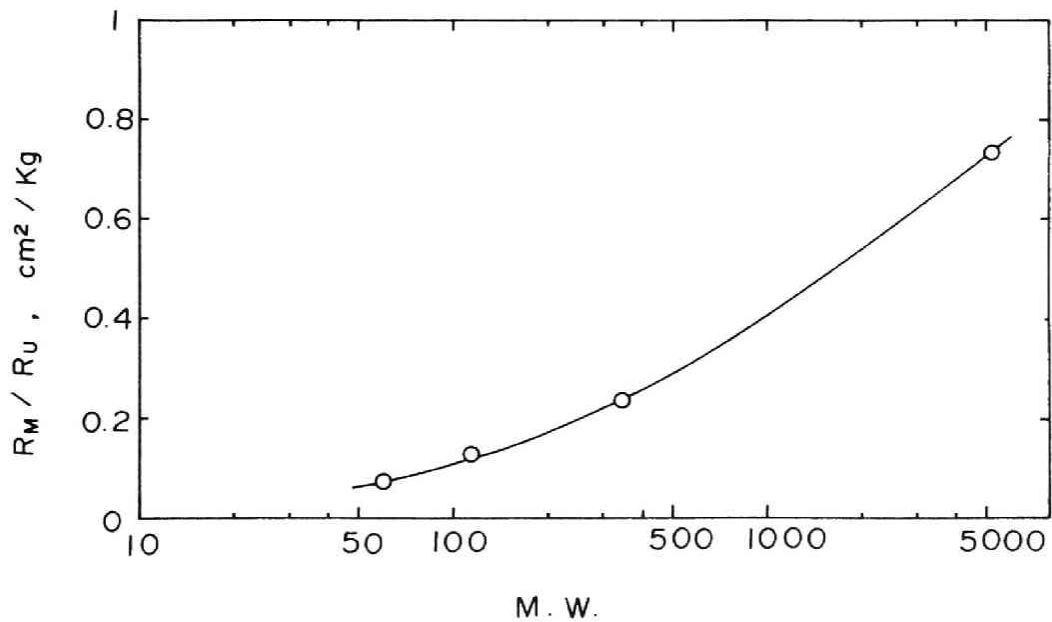


Fig.1-10 Ratio of membrane resistance for solutes transfer and ultrafiltration resistance for water vs solute molecular weight. (Polyacrylonitrile membrane)

なお、湿潤変性ポリアクリロニトリル膜 DUY-K2 の透過性が、キュプロファン膜や乾燥変性ポリアクリロニトリル膜 DUY40-DK1 に比べてはるかに高いのは、含水率が70%と高いこと、また湿潤状態で製膜されているので、膜表層の抵抗が比較的少ないためと考えられる。ただし、この湿潤変性ポリアクリロニトリル膜は強度的に欠点があるため、実用に供するには改良が必要である。

1-6. 結論

1. 人工腎臓用透析膜が乾燥膜である場合、膜表層の抵抗は、膜の全抵抗に対して、かなりの割合を占める。
2. 変性ポリアクリロニトリル膜は、キュプロファン膜よりも中間分子量物質に対する透過性能がすぐれている。
3. 拡散と限外透過とは、推進力がまったく異なるにもかかわらず、溶質の膜内拡散抵抗と水に対する膜の限外透過抵抗との間には、相互関係が存在することが明らかとなった。

NOMENCLATURE

A : membrane area	(cm ²)	
a : V_{II}/V_I		
b : $C_{Io} + aC_{IIo}$		
C : concentration	(mol/cm ³)	
c : $b/(1 + a)$		
d : rotor or impeller diameter	(cm)	
D : diffusivity	(cm ² /sec)	
K _T : overall mass transfer coefficient	(cm/min)	
k : liquid-phase mass transfer coefficient	(cm/min or cm/sec)	
ℓ : vessel diameter	(cm)	
m : constant		
N : impeller speed	(rev./min)	
p _M : membrane permeability	(cm/min)	
r : revolutions of rotor per second	(1/sec)	
R : mass transfer resistance	(min/cm)	
Re = rd^2/ν or $d^2\omega/\nu$		Reynolds number
R _U : ultrafiltration resistance	(min cm ² (Kg/cm ²)/cc)	
Sc = ν/D		Schmidt number
Sh = $k\ell/D$ or kd/D		Sherwood number
t : time	(min or hr)	
V : liquid volume	(cm ³)	
θ : wet membrane thickness	(μ)	
ν : kinematic viscosity	(c.s.)	
ω : angular velocity	(rad./sec)	
		Subscripts
		I : one side
		II: the other side
		M : membrane
		o : initial
		T : total

第 2 章 血液透析器の性能

2-1. 緒言

血液透析療法には、近年著しい進歩がうかがえるが、透析器の製作及び操作にあたっては、経験的な勘に頼っている面が多い。

血液透析器は、大きく分けて平行平板型、コイル型、毛細管型の3種類があるが、現在市販されている透析器の形状や寸法、膜の種類、透析面積などは様々であり、いまだ透析器の性能を比較し得る一般的な方法が得られていないのが現状である。その主な原因としては、透析器内では、ポンプによる脈動や、それに伴う膜の振動、あるいはサポートメッシュ等の挿入（透析液側）により液が乱れているため、液側の物質移動係数が予測しにくい点があげられる。特に血液側の物質移動係数は、ヘマトクリット値（赤血球の体積%）に伴って変化するため、その推算には従来の相関式は適用できない。

よって本研究では、血液透析で主として除かなければならない尿素について、血液側の物質移動係数とヘマトクリット値との相関式を求め、透析器の性能を比較できる総括物質移動係数の推算式を導いた。

2-2. 既往の研究

血液透析器内での物質移動に関する理論的解析については、Babb (B5), Colton (C5), Cooney (C6) らによって研究されているが、解析を容易にするために膜透過係数を一定と考え、透析液側流量は十分大きく、流れが乱流状態にあるとし、透析液側物質移動係数を一定とみなしている。Cooney (C7) は、さらに透析液側の濃度変化をも考慮した解析解を得ているが、いずれの場合にも血液を均一な Newton 流体と考えて解析を行っている。血液流動に及ぼす赤血球の影響については、Colton (C8) の研究がある。彼は、赤血球による二次流れの発生により、血液中の有効拡散係数が増大すると述べている。しかしながら、実用化されている透析器内での物質移動を考える場合には、ポンプによる脈動流や、それに伴う膜の振動、あるいはサポートメッシュ等による乱れの影響の方が、赤血球の攪乱効果よりも大きいと考えられる。また、Wolf (W2) らは、平行平板型、毛細管型の透析器の流路長さ、流路巾、流路高さ、透析面積等が透析器の性能に及ぼす影響について考察を行っているが、ポンプによる脈動や赤血球の運動については検討していない。

2-3. 血液系での総括物質移動係数推算の理論

蛋白代謝終末産物が透析器内の膜を通して移動する場合、Fig. 2-1 に示すような三つの抵抗、血液側抵抗 R_B 、膜抵抗 R_M 、透析液側抵抗 R_D が存在する。透析効率を増すためには、これら抵抗をできる限り小さくする必要があるが、 R_B は血液側の操作条件が限られているため（強制的に血液に過度の乱れを与えたり、血液流量を過大にすることは、溶血や血液凝固につながる。）この値を余り減らすことはできない。 R_M は透析膜の抵抗を示し、この値をできる限り小さくする必要がある。しかし、尿素等に対する透過性能の良い膜は、水の透過性も良い傾向があり、そのため限外液過量が多くなり、

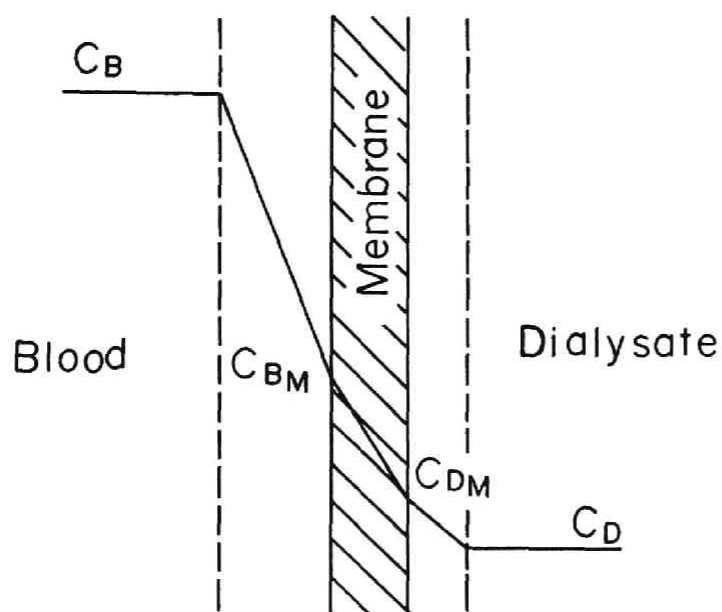


Fig. 2-1 Concentration gradient.

体液バランスがくずれおそれがある。(実際の血液透析操作では、透析液側を陰圧にし、1~2ℓ 程度の水を除去する。) R_D は透析液側の流れの状態によって決まる。透析液流量を大きくすればするほど R_D は小さくなるが、single pass 方式のような方法では、必要透析液量が非常に多くなるので好ましくない。他の方法としては、流れに乱れを与えることであり、これに対しては種々の方法が考案されている。

本研究では、まず平行平板型の透析テストセルを試作し、膜を介する物質移動速度と流速との関係を求め、さらに市販の透析器の性能についても検討した。

いま、透析器内での物質移動現象を考えてみると、膜を介して単位時間当りに通過する物質移動量 N は、

$$N = Q_B (C_{B\text{in}} - C_{B\text{out}}) = Q_D (C_{D\text{out}} - C_{D\text{in}}) \quad (2-1)$$

また、平均濃度差として対数平均濃度差をとると、

$$N = K_T A (\Delta C)_{\text{lm}} \quad (2-2)$$

ここで、

K_T : 総括物質移動係数

A : 膜面積

$$(\Delta C)_{\text{lm}} = \frac{(C_B - C_D)_{\text{in}} - (C_B - C_D)_{\text{out}}}{\ln \frac{(C_B - C_D)_{\text{in}}}{(C_B - C_D)_{\text{out}}}} \quad (2-3)$$

(2-1), (2-2) 式より,

$$K_T = \frac{Q_B (C_{Bin} - C_{Bout})}{A (\Delta C)_{lm}} \quad (2-4)$$

この総括物質移動係数の推算式を導くためには, まず液相物質移動係数の相関式を求める必要がある。透析操作は, 温度一定 (37°C) での強制流動下の物質移動とみなし得るため, 伝熱の場合と類似の相関式を考えてみることは有用である。

一般に, 流体が層流で流れるような場合 (S5) の物質移動については, 次式が成立する。

$$Sh = 1.86 \left(Re \cdot Sc \cdot \frac{d}{L} \right)^{1/3} \quad (2-5)$$

流体が長い平滑管内を乱流で流れるような場合 (S5) については,

$$Sh = 0.026 Re^{0.8} Sc^{1/3} \quad (2-6)$$

$$Re > 20,000$$

また, 管群に直角に流体が流れるような場合 (C9) については,

$$Sh = 0.33 Re^{0.6} Sc^{1/3} \quad (2-7)$$

$$Re > 2,000$$

従って, ある与えられた透析器内での物質移動についても, 液相物質移動係数に関して,

$$Sh = a Re^b \cdot Sc^{1/3} \quad (2-8)$$

なる関係が成り立つものと考えられる。

ここで、

$$Sh = k \cdot d / D, \quad Re = d \cdot u / \nu, \quad Sc = \nu / D$$

一方、総括物質移動抵抗 R_T は、

$$R_T = 1 / K_T = R_B + R_M + R_D \quad (2-9)$$

と表わせるから、実験の容易な尿素を含む透析液を血液側流路に流した場合（以下模擬血液系と称す。）の実験結果から、(2-8)式中の係数 a, b を決めれば、

(2-9)式は、

$$1 / K_T = m \cdot U_B^{-b_B} + R_M + n \cdot U_D^{-b_D} \quad (2-10)$$

と表わせる。ここで、 m, R_M, n は透析器に固有の実験定数である。実際の血液透析操作においては、血液の流速範囲が狭く限定されているため、血液の粘度や血液中の溶質の有効拡散係数は、ヘマトクリット値の関数とみなせる。従って、血液側物質移動係数 k_B は、模擬血液系での液相物質移動係数 k^* をもとに、ヘマトクリット値 Ht の関数として、

$$k_B / k^* = f(Ht) \quad (2-11)$$

のように表わせると考えられる。

(2-11)式の関係を(2-10)式に代入して、血液系に拡張すると、

$$1 / K_T = m \cdot U_B^{-b_B} \left(\frac{k^*}{k_B} \right) + R_M + n \cdot U_D^{-b_D} \quad (2-12)$$

つまり、透析器の性能を表やす総括物質移動係数 K_T

は、あらかじめ透析器に固有の係数 m , R_H , n を決めておけば、血液側流量 Q_B , 透析液側流量 Q_D , ヘマトクリット値 H_t のみによって決まる。

即ち、(2-12)式は、

$$1/K_T = m' \cdot Q_B^{-b_B} / f(H_t) + R_H + n' \cdot Q_D^{-b_D'} \quad (2-13)$$

とも表わせる。

2-4. 実験装置及び実験方法

実験装置のフローシートを Fig. 2-2 に示す。膜を介する物質移動についての相関式を導くために Fig. 2-3 に示すようなアクリル樹脂製の平行平板型透析テストセルを作成した。上下二枚のアクリル板の間に、一枚のキユプロファン PT-150 膜 (Bemberg 社製, 乾燥膜厚は $22\ \mu$) を張り, 膜の両側には対称に流路巾 50 mm , 流路長さ 250 mm , 流路高さ 0.5 mm の血液側, 透析液側流路を作った。助走区間は, 末端効果をなくすためにグリースを塗ったタイロン膜でシールし, 四辺はバルカーテープで密閉した。有効膜面積は 100 cm^2 であった。試料は Table 2-1 に示すような組合せで, マイクロキューブポンプ (東京理化器械 K.K.) を用いて透析テストセルに送った。流量は透析器出口で, ストップウォッチとメスシリンダーにより測定した。各試料は尿素濃度が 100 mg/dl になるように調整した。但し, 血液中の尿素濃度は, 原血液中の尿素濃度だけ加算した値となる。

血液試料は, 屠殺直後の牛血にヘパリン (5000 U/l , 武田薬品工業 K.K. 製) を入れたヘパリン血, 又は牛血をすばやく攪拌することによって生じたフィブリンを除いた脱線維血を使用した。ヘマトクリット値を変える場合には, 同一血液から遠心分離した血漿又は血清で希釈

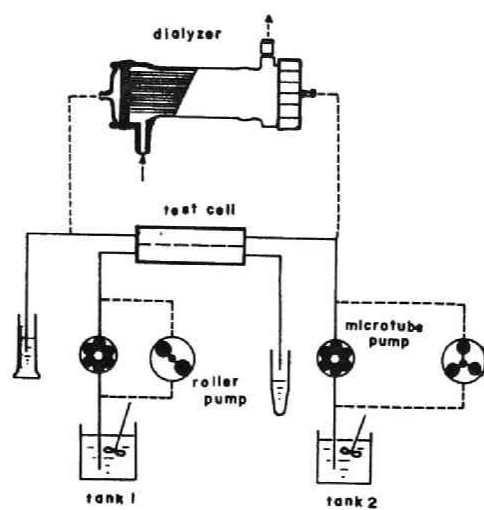


Fig. 2-2 Experimental apparatus.

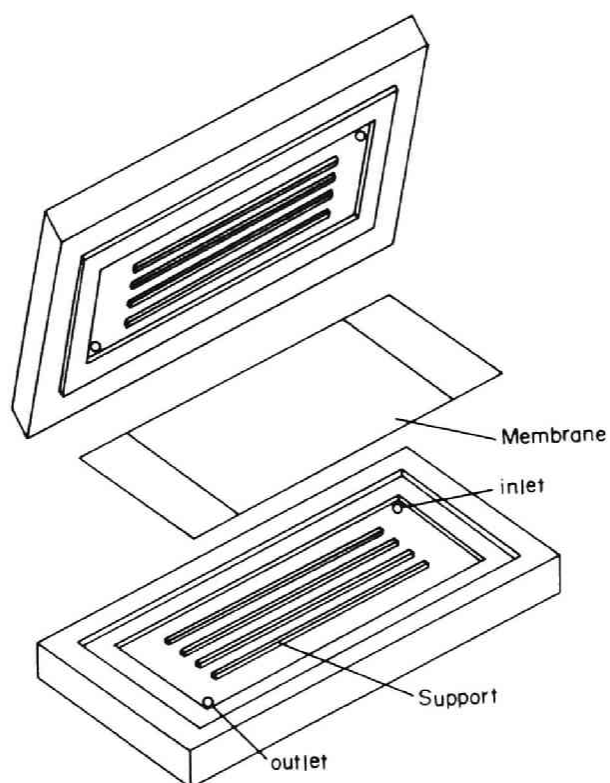


Fig. 2-3 Test cell.

Table 2-1 Dialysis solutions

Blood side solution	Dialysate containing urea	Plasma (Serum) containing urea	Blood containing urea
Dialysate side solution	Dialysate	Dialysate	Dialysate

した。実験はすべて 37°C の恒温室内で行ない、流れが定常状態に達した後、サンプリングを行なった。尿素濃度は、尿素をウレアーゼで分解することにより生じたアンモニアをインド・フェノール反応させ、吸光光度計で比色定量した。(S4)

市販の透析器については、Table 2-2 に示すような積層型透析器 RP-5, 毛細管型透析器 Cordis Dow Model 4, Asahi K-1, コイル型透析器 DC-7 を用いた。試料はローラーポンプ UH3R SW (循研 K.K.) 及び mini pump (トノクウ医科工業 K.K.) を用いて流した。血液側試料としては、尿素を含む透析液、及び尿素を含む血液を流した。実験条件及び定量方法はテストセルの場合と同じであった。

試料の流し方は、コイル型透析器を除いて、すべて向流とした。

Table 2-2 Dialyzers

Sandwich type dialyzer

R.P.-5	
Fluid channels	
length	31.2 cm
width	10.3 cm
height	290 μ
number	32
Total sectional area	
blood side	8.33 cm ²
dialysate side	8.33 cm ²
Membrane	
material	Cuprophane PT-150
thickness	12 μ
total area	1.0 m ²

Coil type dialyzer

DC-7	
Fluid channels	
length	306 cm
width	11.6 cm
height	480 μ
Total sectional area	
blood side	0.56 cm ²
dialysate side	35.2 cm ²
Membrane	
material	Cuprophane
	PT-150
thickness	22 μ
total area	0.7 m ²

Hollow fiber type

Cordis Dow Model 4		Asahi K-1	
Capillaries			
length	16 cm	length	16 cm
inner diameter	200 μ	inner diameter	260 μ
number	11000	number	8000
Total sectional area			
blood side	3.46 cm ²	blood side	4.27 cm ²
dialysate side	12.3 cm ²	dialysate side	10.2 cm ²
Membrane			
material	acetylcellulose	material	cuprammonium rayon
thickness	30 μ	thickness	20 μ
total area	1.3 m ²	total area	1.1 m ²

なお、水に対する限外濾過抵抗の測定は、市販の透析器の血液側出口にニードルバルブを取りつけ、これを調節することにより一定圧力をかけ、透析液側に濾過されて来た水量をメスシリンダーで測定した。

2-5. 実験結果及び考察

2-5-1. テストセル

Fig. 2-3 に示すテストセルに、血液側流体として尿素を含む透析液、あるいは尿素を含む血液を流し、血液側流量 Q_B を変えて実験を行なった。流量は、線速度が市販の透析器の操作条件に相当する領域で変化させた。ヘパリン血を使用した場合の総括物質移動抵抗 R_T を $u_B^{-0.6}$ に対してプロットしたのが Fig. 2-4 であり、脱線維血を使用した場合の実験結果をプロットしたのが Fig. 2-5 である。これより、総括物質移動抵抗 R_T は、ほぼ $u_B^{-0.6}$ に対して直線関係となることが確かめられる。なお、線速度 u_B の指数 -0.6 は、(2-7) 式を考慮し、試行錯誤により決定した。

実際の透析操作では、 Re 数は高々 100 程度であり、従って Re 数のみから判断する限り完全な層流域に属し、(2-8) 式において $b = 1/3$ となるはずであるが、 $b = 0.6$ となったのは、

1. ポンプによる脈動、及びそれに伴う膜の振動や伸縮により、血液側、透析液側ともに液に乱れが生ずる。
2. 市販の透析器には、性能をよくするために、透析液側の液の流れに乱れが生ずるような工夫（サポートを凹凸にする。メッシュを挿入する。）がなされている。こと等の原因によるものと考えられる。

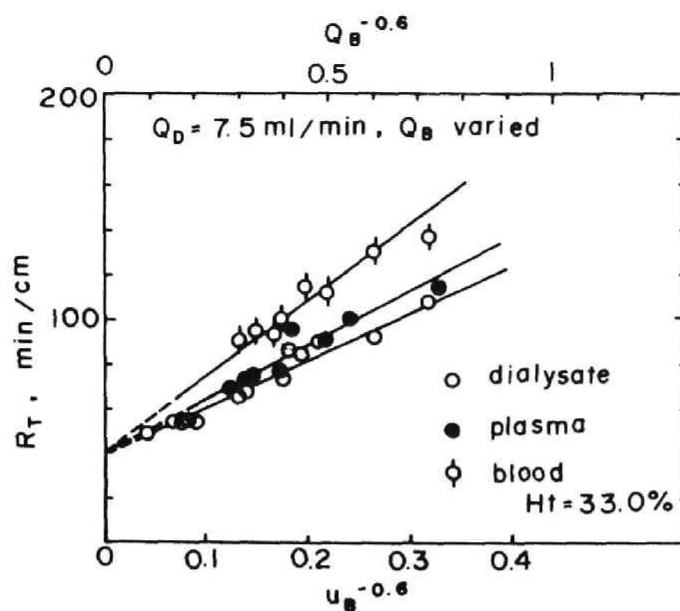


Fig. 2-4 Mass transfer resistance in test dialyzer.

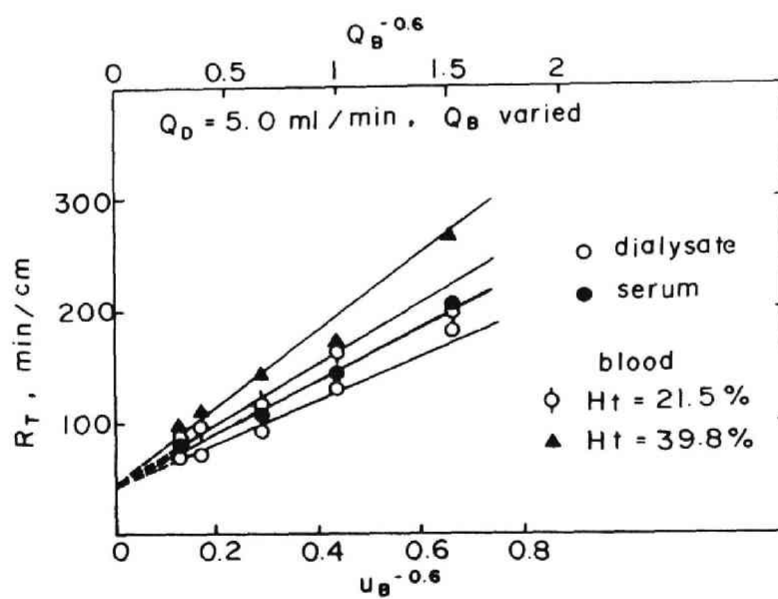


Fig. 2-5 Mass transfer resistance in test dialyzer.

Fig 2-4, 2-5 において線速度が大きくなるにつれ, 血液側の物質移動抵抗は小さくなり, $u_B \rightarrow \infty$ では, $R_B = 0$ となるので, 直線を延長した縦軸との切片は, $R_D + R_M$ を表わすものと考えられる。従って, 総括物質移動抵抗 R_T から $R_D + R_M$ を差し引けば, 任意の血液側流体の流量 Q_B に対する血液側の液境膜抵抗 R_B が求まる。まず, 血液側流路に尿素を含む透析液試料を流した場合(模擬血液系)には, Fig. 2-4 または Fig. 2-5 の直線の勾配から,

$$R_B = 199 \times u_B^{-0.6} \quad (2-14)$$

本実験に用いたテストセルでは, 血液側, 透析液側とも流れの状態は同様と考えられるから,

$$R_D = 199 \times u_D^{-0.6} \quad (2-15)$$

一方, $Q_B = 7.5 \text{ ml/min}$ での総括抵抗は, Fig. 2-4 において, 模擬血液系の場合は $R_T = 68.0 \text{ min/cm}$ 。従って, 膜抵抗は,

$$\begin{aligned} R_M &= (R_B + R_M)_{\substack{Q_B=7.5 \\ Q_D \rightarrow \infty}} + (R_D + R_M)_{\substack{Q_D=7.5 \\ Q_B \rightarrow \infty}} \\ &\quad - R_T_{\substack{Q_B=7.5 \\ Q_D=7.5}} \\ &= 12.0 \text{ min/cm} \end{aligned} \quad (2-16)$$

と推算できる。この値は, 攪拌槽における膜抵抗の測定結果 16.5 min/cm (01) と比較的よく一致している。従って, 模擬血液系に対する総括物質移動抵抗は,

$$R_T = 1/K_T = 199 \times (u_B^{-0.6} + u_D^{-0.6}) + 12.0 \quad (2-17)$$

と表わせる。

次に (2-17) 式を血液系にも拡張して考える。静止した血液中での尿素の拡散係数については、これまでに少なからず測定されているが、血液中には多数の赤血球が存在し、かなりの体積パーセントを占めるため、物質移動に及ぼす赤血球の影響は無視できない。Spaeth (S6) や加藤 (K6) らが得た血液中での酸素の拡散係数から推察すると、ヘマトクリット値の増加に伴って見掛け粘度が急激に増加するほどには、拡散係数は、急激には減少しない。また、流れ系においては、赤血球の運動により有効拡散係数が剪断速度とともに上昇するとの報告もあり (C8)、透析器内における血液中の尿素の有効拡散係数を予測することは困難である。従って、本研究では、(2-11) 式に示すように、血液中の液相物質移動係数を直接実験結果から、臨床上便利なヘマトクリット値の関数として求めた。即ち、Fig. 2-4, 2-5 の直線の勾配より血液側物質移動係数を求め、透析液を使用した場合 (模擬血液系) との比、 $k_B/k^* = f(Ht)$ を Ht 値に対してプロットした。そのグラフを Fig. 2-6 に示す。これより、

$$k_B/k^* = 0.852 e^{-Ht/100} \quad (2-18)$$

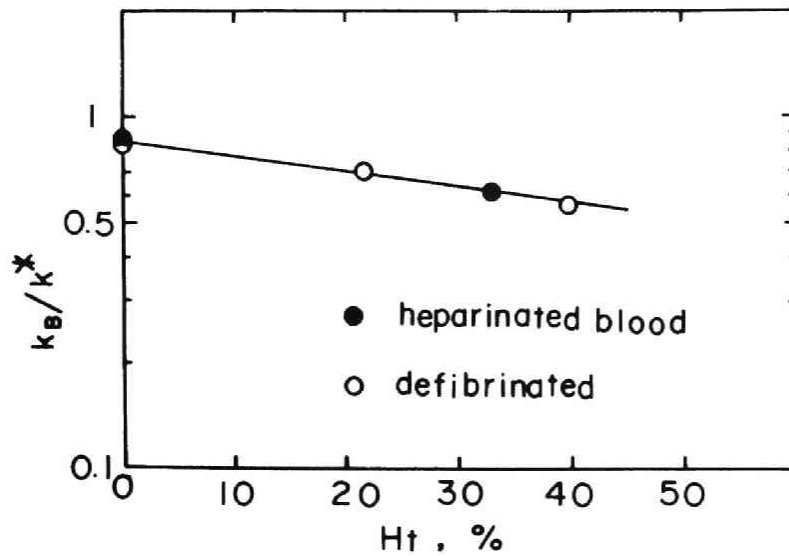


Fig. 2-6 Correction factor for blood phase mass transfer coefficient as function of hematocrit.

なる関係が得られる。

(2-18)式を(2-12)式に代入することにより、Ht値が余り高くない限り、任意のヘマトクリット値に対する総括物質移動係数が求められる。

2-5-2. 市販の透析器

次に市販の透析器について、尿素の物質移動係数と流量との関係を探めた。透析器としては、積層型透析器 RP-5, 毛細管型透析器 Cordis Dow Model 4, Asahi K 1, コイル型透析器 DC-7 を用いた。総括物質移動係数の逆数である総括抵抗 R_T を $u_B^{-0.6}$, $u_D^{-0.6}$

に対してプロットしたのが Fig 2-7, 2-8, 2-9, 2-10 である。

Fig. 2-7 に示す RP-5 については, 血液側, 透析液側とも流路の形状が膜に対して対称であるため, 模擬血液系試料を用いた場合, 血液側も透析液側も流れの状態は同様と考えられるので, $U_B^{-0.6}$, $U_D^{-0.6}$ いずれに対する総括抵抗 R_T も同一直線上にのっている。テストセルの時と同様の方法で, 総括物質移動抵抗を U_B , U_D の関数として表わすと,

$$R_T = 1/K_T = 80.0 \times (U_B^{-0.6} + U_D^{-0.6}) + 11.0 \quad (2-19)$$

膜抵抗 $R_M = 11.0 \text{ min/cm}$ は, 攪拌槽を用いた実験より得た値 $R_M = 15.0 \text{ min/cm}$ と比較的よく一致している。従って, このような Wilson-plot 法により, 精度の高い膜抵抗値は望めないにしても, ほぼ妥当な値は得られる。しかも, 液側, 特に血液側の境膜抵抗の方が, 膜抵抗より幾分大きいことを考慮すれば, (2-19) 式に示す総括物質移動抵抗の推算式は, 妥当なものであると言える。また Fig 2-11 は, 第1章で得られた拡散抵抗と限外濾過抵抗との相互関係に毛細管型限外濾過器の実験結果を加えて検討したものであるが, 同種の膜に関しては, 尿素に対する膜の拡散抵抗 R_M と, 水に対する膜の限外濾過抵抗 R_U との間には, ほぼ比例関係が

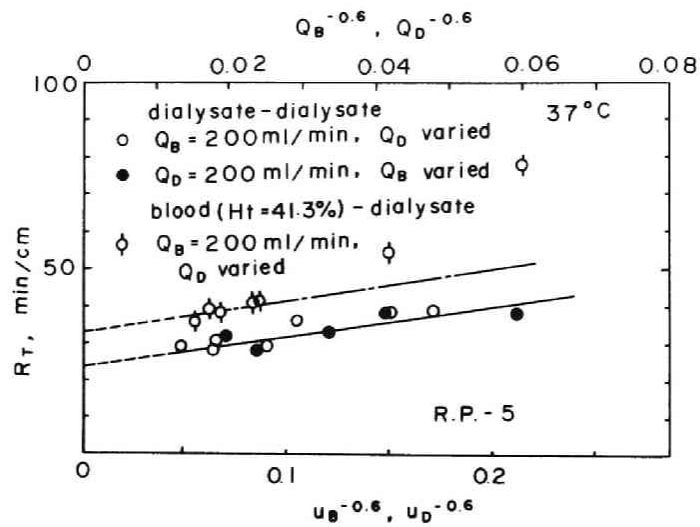


Fig. 2-7 Mass transfer resistance in sandwich type dialyzer (R.P.-5).

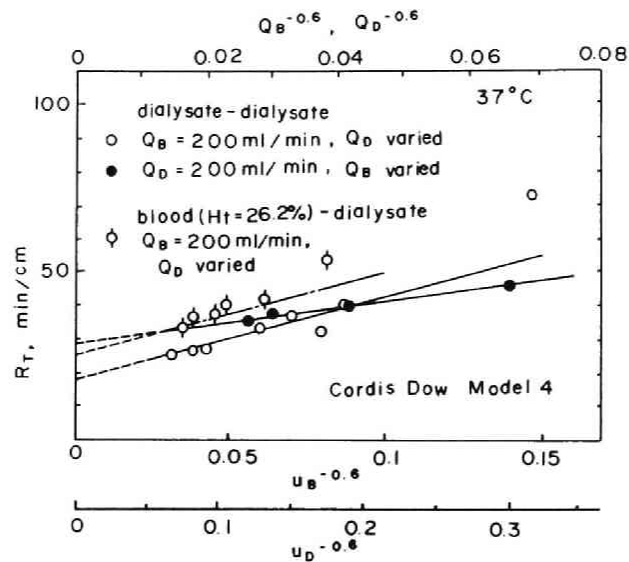


Fig. 2-8 Mass transfer resistance in hollow fiber type dialyzer (Cordis Dow Model 4).

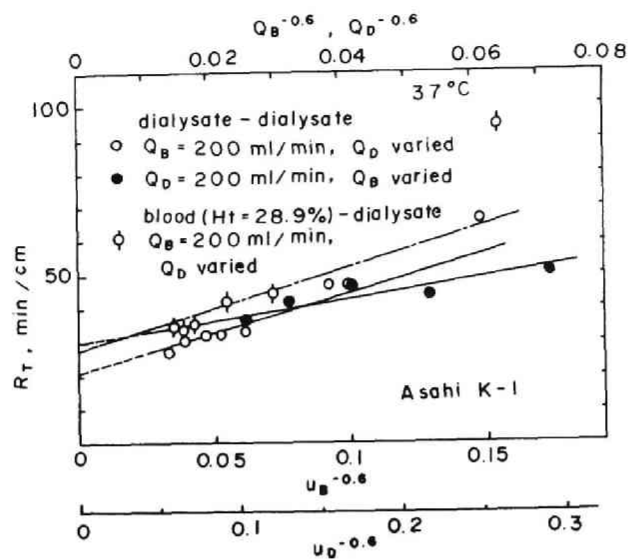


Fig. 2-9 Mass transfer resistance in hollow fiber type dialyzer (Asahi K-1).

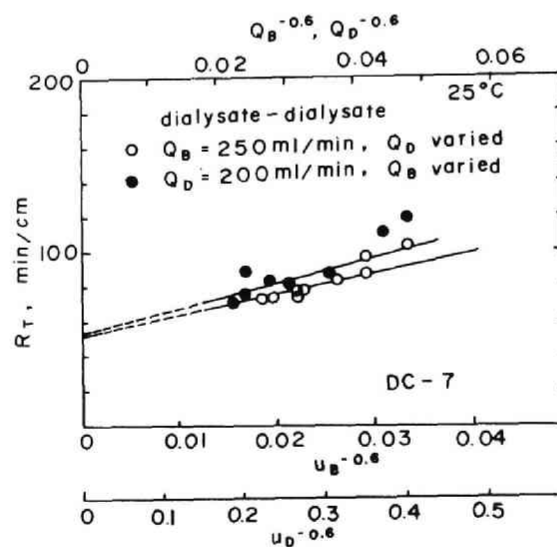


Fig. 2-10 Mass transfer resistance in coil type dialyzer (DC-7).

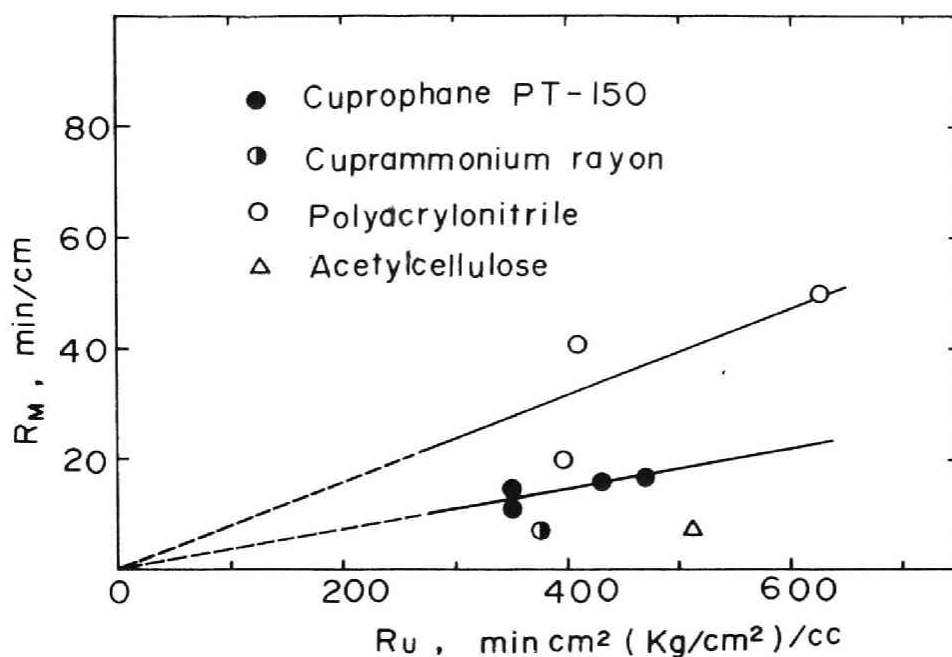


Fig. 2-11 Relationship between ultrafiltration resistance for water and membrane resistance for urea transfer.

成立していることが認められる。但し、同じ尿素に対する拡散抵抗について、ポリアクリロニトリル膜の限外透過性能の方がキュプロファン膜より秀れているのは、

Fig 1-10 からわかるように、ポリアクリロニトリル膜の水に対する限外透過抵抗の膜厚に対する依存度が小さいためであろう。ここで現在市販されている透析器に限定するならば、それらの大半に用いられているキュプロファン膜に対して Fig. 2-11 で得られた結果を適用することにより、比較的実測の容易な水に対する限外透過抵抗値から、尿素に対するおよその膜抵抗を推算することも可能であろう。しかしながら、より精度の高

い膜抵抗値を得るには、第1章のような攪拌槽を用いた実験による必要がある。

Fig. 2-8, 2-9 に示す毛細管型透析器 Cordis Dow Model 4, Asahi K-1 については、血液側流量を変えた場合、かなり低流量の領域でも $R_T \propto U_B^{-0.6}$ の直線関係が成立している。これは、各毛細管に液が均一に分布し、channelling が少なく、且つ脈動により液が乱れていることを意味する。一方、透析液側流量を変化させた場合、低透析液流量の領域では、 $R_T \propto U_D^{-0.6}$ なる関係から実験値が上にずれて来ている。これは、同一流量の場合、血液側よりも透析液側の方が線速度が小さく、流量が小さくなるにつれ、1万本近くも存在する毛細管のすき間に液が十分流れず、channelling が生じて有効膜面積が減少したためであろう。Fig 2-10 のコイル型透析器については、血液側、透析液側ともに、流量の低い領域では、実験値は直線からはずれて来る。これは、数 m にもおよぶチューブ状膜やサポートメッシュがコイル状に巻いてあるため、channelling が生じ易く、流量が低い領域では、有効膜面積が減少したためであろう。また、コイルの巻き方や流量によって流路中が変化する可能性もあり、血液側と透析液側との流れ方も単純な十字流とみなせない面があるため、本研究における総括物質移動係数の推算式をコイル型に適用するに

は無理があるように思える。

一般の透析操作においては、血液流量は $Q_B = 150 \sim 300 \text{ ml/min}$ と限定され、透析液流量も $Q_D = 200 \sim 1000 \text{ ml/min}$ で操作されているため、余り低流量の領域は考慮しなくてよい。ここで得られた総括物質移動係数 K_T の推算式を Table 2-3 に示す。

次に (2-18) 式に示す液相物質移動係数とヘマトクリット値との関係を Table 2-3 の総括物質移動係数の推算式に適用し、市販の透析器について血液流量 $Q_B = 200 \text{ ml/min}$ の場合の実験値 (ϕ_{FP}) と比較して計算値を一点鎖線で Fig 2-7, 2-8, 2-9 に示してある。透析液流量の低い領域を除いて、かなりよい近似を与えている。但し、Fig. 2-7 に示す RP-5 の実験データが、低透析液流量の領域で計算値と大きくずれているのは、血液側の圧力により透析液側流路が閉塞され、有効膜面積が減少したものと思われる。

なお、透析患者の Ht 値は、透析回数が増すにつれ、正常の Ht 値 (40% 前後) から次第に減少し、20% 程度にまで減少することはめずらしくない。従って、(2-18) 式は高々 40% 程度の Ht 値までの血液に対して適用できれば十分である。

Table 2-3 には、各種透析器について、血液流量 $Q_B = 200 \text{ ml/min}$ 、透析液流量 $Q_D = 500 \text{ ml/min}$

Table 2-3 Empirical equations for mass transfer coefficient in dialyzers.

$Q_B = 200\text{ml/min}$, $Q_D = 500\text{ml/min}$,

Ht = 40%

dialyzer	$R_T = 1/K_T = R_B + R_M + R_D \text{ (min/cm)}$	R_B	R_M	R_D	R_T
Sandwich type R.P.-5	$0.80 \times 10^2 \times (u_B^{-0.6} / f(Ht) + u_D^{-0.6}) + 11.0$	21.0	11.0	6.9	38.9
Hollow fiber type Cordis Dow Model 4	$1.32 \times 10^2 \times u_B^{-0.6} / f(Ht) + 7.5 + 1.12 \times 10^2 \times u_D^{-0.6}$	20.2	7.5	12.0	39.7
Asahi K-1	$1.31 \times 10^2 \times u_B^{-0.6} / f(Ht) + 7.0 + 1.55 \times 10^2 \times u_D^{-0.6}$	22.8	7.0	15.0	44.8

$$f(Ht) = 0.852 e^{-Ht/100}$$

(臨床に、最もよく使われる操作条件)、 $Ht = 40\%$ の場合の総括物質移動抵抗の計算値を示してある。これより積層型、毛細管型透析器の総括物質移動抵抗値には、さほど差は認められなかった。

2-6. 結論

尿素に対する総括物質移動係数 K_T の推算式を得た。

$$1/K_T = m u_B^{-0.6} / f(Ht) + R_M + n u_D^{-0.6}$$
$$f(Ht) = 0.852 e^{-Ht/100}$$

積層型透析器 : $13.2 \leq u_B \leq 82.8$, $24.0 \leq u_D \leq 150.0$

毛細管型透析器 : $24.6 \leq u_B \leq 103.0$, $19.7 \leq u_D \leq 91.4$

この推算式は、血液側線速度 u_B 、透析液側線速度 u_D 、血液のヘマトクリット値 Ht のみで表わされるので、透析器の性能を比較するのに便利である。但し、 m 、 n は透析器の形状により決まる実験定数。 R_M は透析膜の抵抗である。

また、上式を用いて市販の透析器の性能を検討した結果、本実験で利用した積層型、毛細管型透析器とも、同一操作条件では、総括物質移動係数にほとんど差がないことがわかった。

但し、本研究で得られた尿素に対する総括物質移動係数の推算式をコイル型透析器に適用することには無理がある。

NOMENCLATURE

A : membrane area	(cm ²)	
a : constant		
b : constant		
C : concentration	(mol/ml)	
(ΔC) _{lm} : logarithmic mean concentration difference		
D : diffusivity	(cm ² /sec)	
d : channel diameter or height	(cm)	
Ht : hematocrit	(%)	
K : overall mass transfer coefficient	(cm/min)	
k _B : blood phase mass transfer coefficient	(cm/min)	
k _D : dialysate phase mass transfer coefficient	(cm/min)	
k _M : membrane permeability	(cm/min)	
m : constant		
m' : constant		
N : mass transfer rate	(mol/min)	
n : constant		
n' : constant		
Q : flow rate	(ml/min)	
R : mass transfer resistance	(min/cm)	
Re = du/ν , Reynolds number		
R _U : ultrafiltration resistance	(min cm ² (Kg/cm ²)/cc)	
Sc = ν/D , Schmidt number		Subscripts
Sh = kd/D , Sherwood number		B : blood
u : velocity	(cm/sec) or (cm/min)	M : membrane
ν : kinematic viscosity	(c.s.)	D : dialysate
		T : overall

第 3 章 吸脱着方式による透析液処理

3-1. 緒言

今日、広く用いられている透析方式人工腎臓は、膜を介する分子の拡散の原理に基づいて血液中の代謝終末産物を除去するものである。この方式では、血液側と透析液側の濃度差を推進力として利用しているため、多量の透析液が必要であり、透析液を一定の濃度に希釈し供給するための高価な定比例ポンプが必要である。

これまでに、透析液量を少なくしようとする数多くの改良研究がなされて来たが、いまだ临床上満足のいく装置は実用化していない。これらの研究のうち、活性炭を用いて透析液を処理し再使用するという方法がある。ここで、活性炭が透析液処理の吸着剤として選ばれたのは、他の吸着剤やイオン交換樹脂に比べて、体液成分のバランスをほとんどくずすことなく、かなり穏和な条件で使用できる点にある。しかしながら、主要代謝終末産物である尿素に対する活性炭の吸着能力は、きわめて低いため、バッチ方式の場合、透析液を少なくすればするほど大量の活性炭が必要なことになる。(1回の血液透析で30g程度の尿素を除く必要があるが、これだけの尿素を活性炭のみで吸着するには、約10kg も必要である。)

そこで Blaney (B6) らは、3ℓの活性炭を充

填した1本のカラムを使って、吸脱着を断続的にくりかえしながら尿素を除去するシステムを考案した。この場合、透析液量は減少するが、尿素の活性炭に対する吸着平衡量が非常に小さいため、カラムの活性炭はすぐ飽和に達し、カラムを脱着している間に循環透析液中の尿素レベルが上昇し、透析能力は低下する。

それに対し、本研究では2本のカラムを用いて交互に吸脱着をくりかえすことにより透析液量を少なくし、且つ少量の活性炭で従来の透析とほとんど変わらない結果が得られる透析液処理システムを考えた人工腎臓の研究を行なった。

3-2. 吸着平衡に関する実験方法及び結果

活性炭を用いて代謝終末産物を除去する場合，クレアチニン，尿酸あるいはそれ以上の分子量を有する毒性物質は，容易に吸着されるが，尿素のように化学的に安定な低分子は吸着されにくい。

そこで，吸脱着方式透析システムの研究に先立ち，尿素の活性炭に対する吸着平衡量を検討するために予備実験を行なった。活性炭としては，西屋工業のカラムクロマト用活性炭 CHR-30 を使用した。粒径は 80~100 ムッシュ，表面積は 1000~1200 m^2/g ，灰分は 2~3% であった。500 mg の活性炭を試験管内に入れ，種々の濃度に調整した尿素水溶液 10 cc を入れて十分平衡に達したとみられる 2 時間後にサンプリングを行なった。この吸着平衡量は，2 日後の値と変わりなかった。なお，実験に使用した透析液（キンダリー I 号，キンダリー II 号；扶桑薬品工業 K.K.）の組成を Table 3-1 に示す。なお，吸着平衡に関する実験では，すべてキンダリー I 号を使用した。

Table 3-1 Compositions of dialysate.

透析液	Electrolytes (mEq/l)					Glucose (mg/dl)	Total conc. (m Osm/l)
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO	
キンダリー I 号	134	2.6	2.5	1.5	104	36.6	310
キンダリー II 号	132	2.0	2.5	1.5	105	33.0	285

尿素の定量は、ウレアーゼ・インドフェロール反応を用いる比色法（S4）により、グルコースの定量は、フェロール・硫酸反応を用いる比色法（F1）によった。

Fig. 3-1 には、尿素水溶液系での吸着平衡データ及び尿素透析液系のデータ、さらに洗浄乾燥後再使用した活性炭を用いたデータも同時にプロットしてある。これら三者の間にはほとんど差が認められなかった。従って、透析液中の成分が尿素的活性炭に対する吸着に影響することは考慮しなくてもよいことがわかった。また、使用した活性炭を水道水で十分洗浄し、90°Cで乾燥後再使用しても、吸着能力が低下しないことがわかった。

一方、透析液中には多量のグルコースが浸透圧調整のために入れている場合が多く、グルコースは活性炭に比較的よく吸着されることから、尿素的吸着に及ぼすグルコース濃度の影響を調べた。その結果を Fig. 3-2 に示す。これより、グルコース濃度がかなり高くなっても、尿素的吸着平衡量が低下することはないことがわかった。

Fig. 3-3 には、尿素的吸着平衡に及ぼす温度の影響を調べた実験結果が示してある。この結果によると、できる限り低い温度で吸着し、高い温度で脱着すればよいことは明らかであるが、実際の臨床操作では、急激な温度変化が生ずることは好ましくないので、この程度の温度の影響ならば、しいて温度によって吸脱着操作をコン

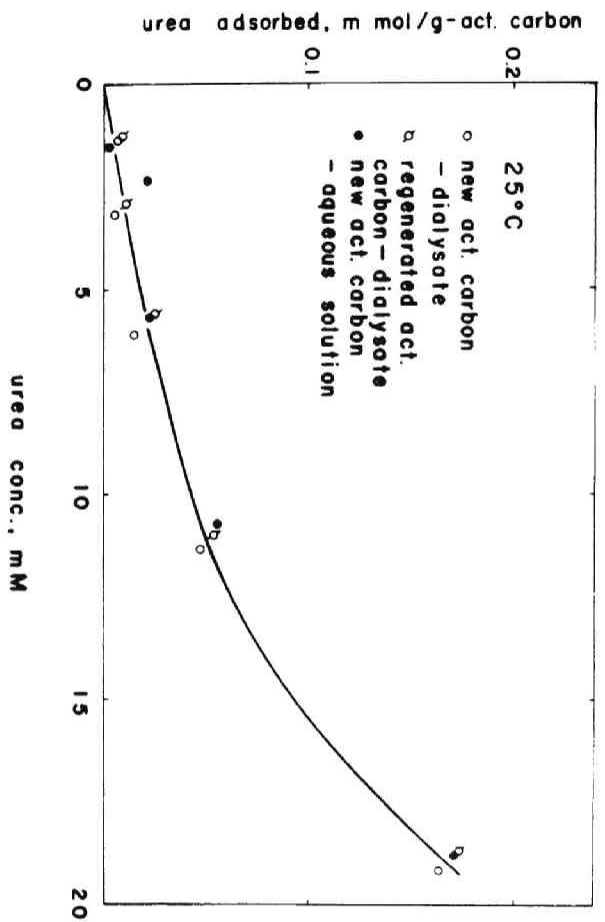


Fig.3-1 Equilibrium data for urea adsorption on activated carbon.

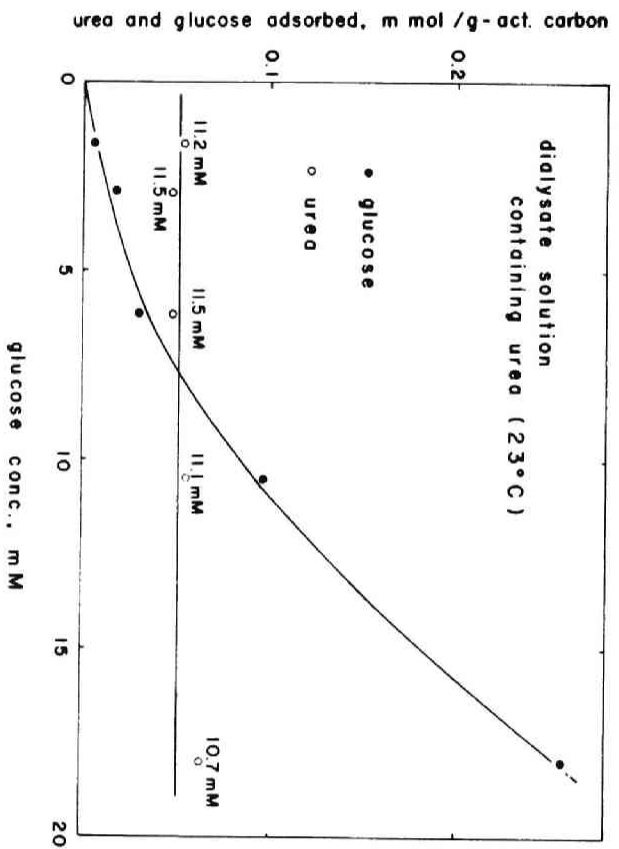


Fig.3-2 Equilibrium data for glucose adsorption from urea containing dialysate on activated carbon.

トロールする必要はないと言える。

Fig. 3-4 には、比較的吸着能力が高いとされているやしがら粒状活性炭 CHR-30 (80~100メッシュ) と粉末活性炭 HGN-239 (武田薬品工業 K.K.) の尿素に対する吸着能力を測定した実験結果を示す。両者間には、さほど吸着平衡量に差が認められないことから、カラムに充填するのに便利な粒状活性炭を使う方がよいことがわかった。

なお、臨床的には、仮に吸着能力が高い活性炭でも、oil-base の活性炭のように重金属を含む可能性の高いものは好ましくない。

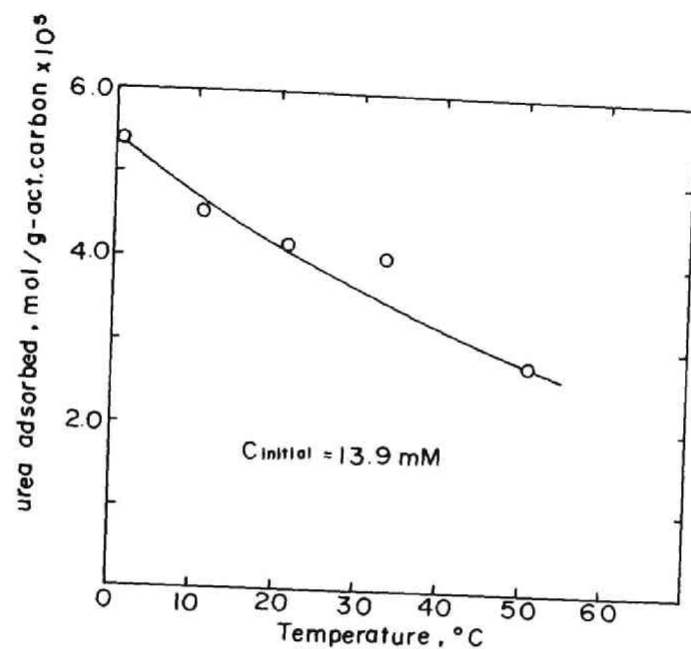


Fig.3-3 Amount of urea adsorbed on activated carbon
vs temperature; initial urea concentration: 13.9 mM.

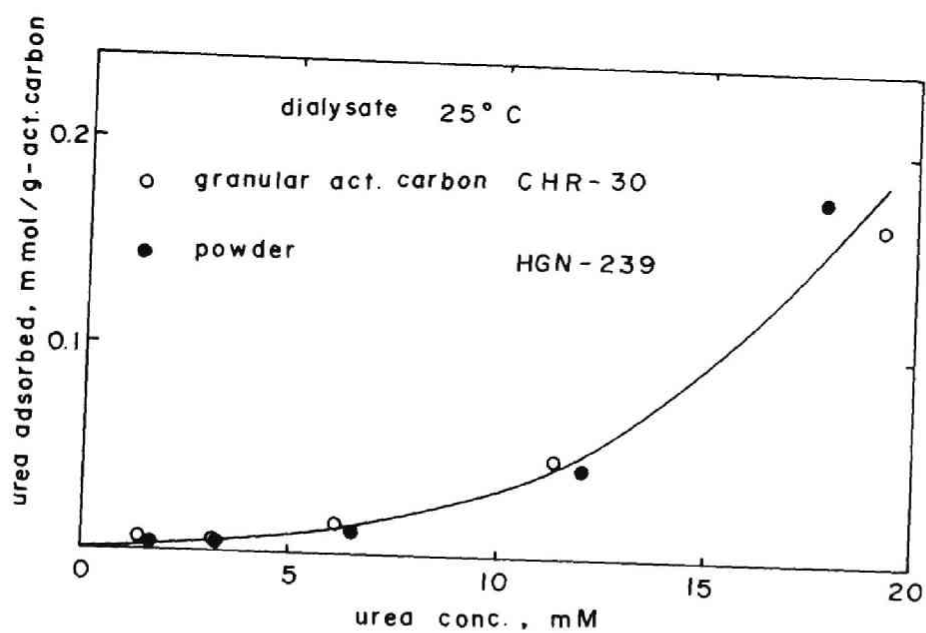


Fig.3-4 Equilibrium data for urea adsorption on granular
and powder activated carbon.

3-3. 吸着カラムに関する実験方法及び結果

3-3-1. カラムの形状

尿素の吸着に及ぼすカラム形状の影響を検討するため、カラムの内径及び高さを変えて実験を行なった。

実験に先だち、粒状活性炭 CHR-30 が充填されているカラムを一定時間、十分洗浄した後、ローラーポンプ UHR SW (循研 K.K.) を用いて 60 mg/dl の尿素を含む透析液を流し、カラム出口の流出液の尿素濃度の経時変化を測定した。

内径 60 mm^ϕ 一定で、高さが $71, 142, 354 \text{ mm}$ と異なる3種類のカラムについて、流量 200 ml/min で尿素の破過曲線を測定した。カラム出口の尿素濃度 C の経時変化を、入口尿素濃度 C_0 との比 C/C_0 として表わしたのが Fig 3-5 である。破過曲線の立ち上がりは、カラム高さが増すにつれ緩慢になり、吸着帯が広がっている。これは、Fig. 3-4 に示すように、尿素の吸着等温線が濃度軸(横軸)に対して凸になる、いわゆる好ましくない平衡関係をしていることに起因する。

次に S.V. を一定にして、内径 d_i と高さ Z の異なる3種類のカラム

$$d_i = 40 \text{ mm}^\phi, \quad Z = 318 \text{ mm}$$

$$d_i = 60 \text{ mm}^\phi, \quad Z = 142 \text{ mm}$$

$$d_i = 80 \text{ mm}^\phi, \quad Z = 80 \text{ mm}$$

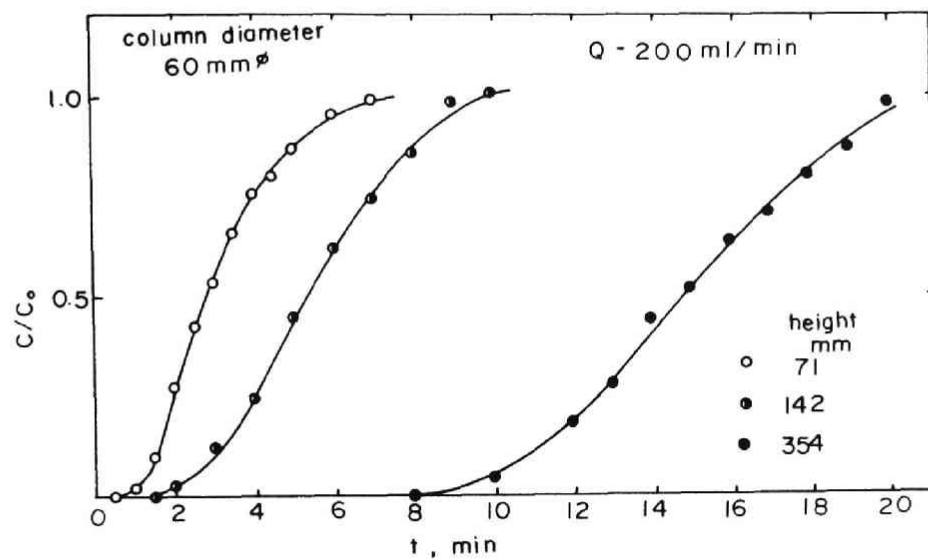


Fig.3-5 Breakthrough curves of urea adsorption with column height as parameter.

を用いて実験を行なった。流出液の尿素濃度の経時変化を Fig. 3-6 に示す。カラム内径が小さいほど、破過曲線の立ち上がりは急であるが、3種類のカラムの間には、さほど大きな差は認められなかった。一方、Fig. 3-7 に示すように、カラム内圧損（フィルターの圧損も含む）は、ほぼ空塔速度に比例していることがわかる。但し、内径 80 mm^φ のカラム内圧損は、他の2種類のカラムに比べてかなり小さい値を示している。これは、フィルターのメッシュが少し粗いものを使ったために、その影響が現われたのではないかと考えられる。

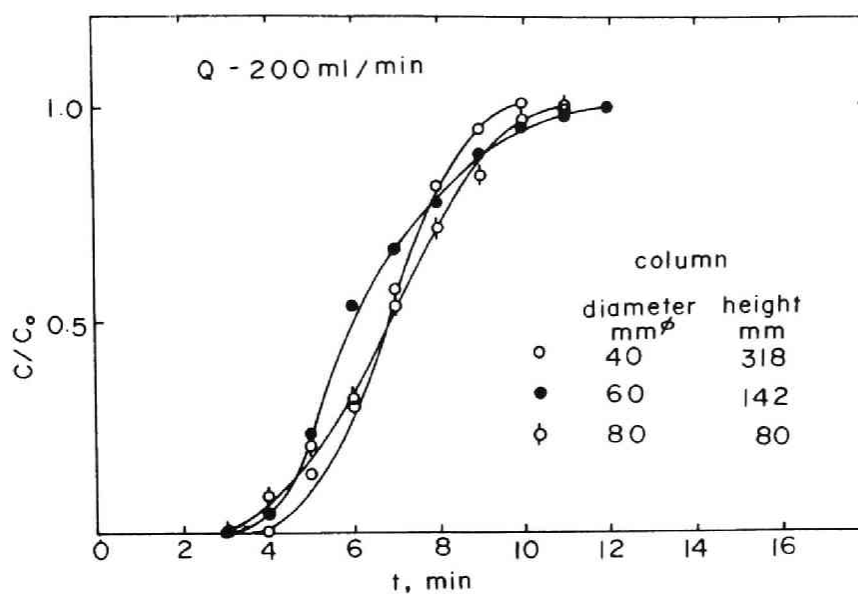


Fig.3-6 Breakthrough curves of urea adsorption with columns:
diameter; 40,60,80mm : height; 318,142,80mm.
(S.V.= 0.5 min^{-1})

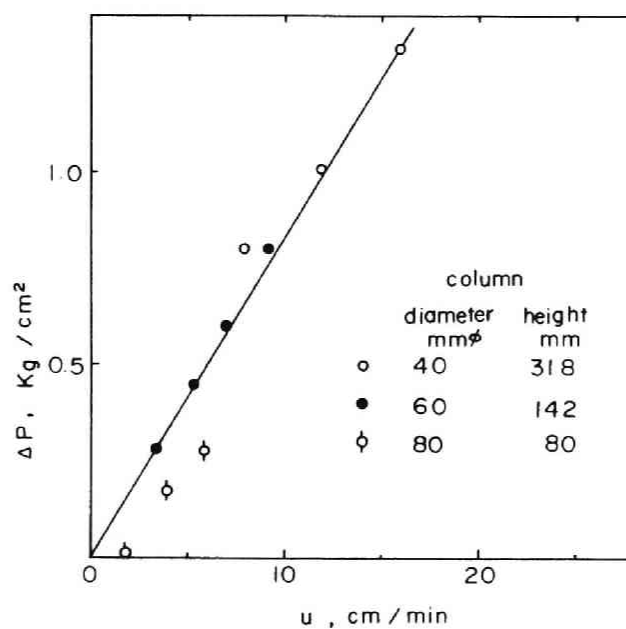


Fig.3-7 Pressure drop through adsorbent bed vs superficial
dialysate velocity.

さらに、十字型仕切板を挿入した場合の効果を検討したが、仕切板を入れた場合も入れない場合も、さほど差は認められず、その効果は期待できなかった。

このように、本研究に使用したカラムは、一般の化学プラントに用いられているようなカラムに比べて非常に小さく、むしろ他の選析操作条件に左右されるため、カラムの最適形状を一義的に決めることは容易なことではない。

3-3-2. カラム流入速度

線速度の影響を検討するために、前述の考察をもとに内径 60 mm ϕ 、高さ 142 mm のカラムを用いて実験を行なった。その実験結果を Fig. 3-8 に示す。

この実験データをもとに、充填層内物質移動の理論 (H 3) に従い、総括の容量係数と液流量との関係を次のような手順で求めた。

活性炭カラム内での物質収支を考える。流動方向の混合は無視できるものと考えて液相の物質収支をとると、

$$-u \frac{\partial y}{\partial z} - K_T a (y - y^*) = \varepsilon \frac{\partial y}{\partial t} \quad (3-1)$$

同様に、固相の物質収支をとると、

$$K_T a (y - y^*) = (1 - \varepsilon) \frac{\partial x}{\partial t} \quad (3-2)$$

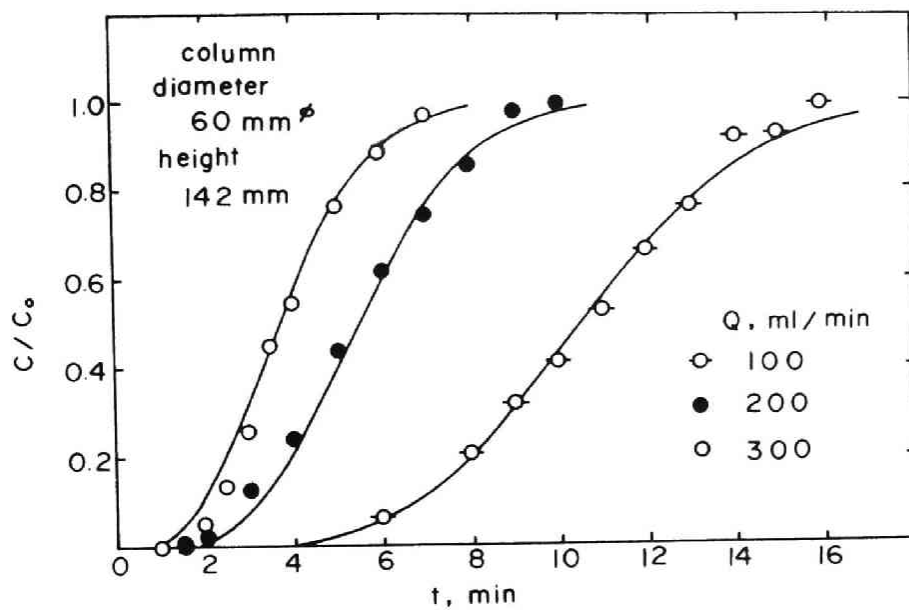


Fig.3-8 Breakthrough curves of urea adsorption with flow rate as parameter. (——— calculated curve)

一方, Fig. 3-1 からわかるように, 本研究で扱うカラム内での平衡尿素濃度は, 高々 15 mM であるから, ほぼ次の平衡関係式が成立すると考えられる。

$$y^* = m x \quad (3-3)$$

ここで,

a : カラム単位容積当りの物質移動の面積 (cm^2/cm^3)

K_T : 総括物質移動係数 (cm/sec)

t : 時間 (sec)

u : 空塔速度 (cm/sec)

x : 固体表面の被吸着成分重量比

y : 液体中の被吸着成分重量比

y^* : 界面における固体と平衡にある液体中の被吸着成分重量比

z : 液体の入口から測ったカラム高さ (cm)

ε : 空隙率

次の変数転換を行なうと,

$$N = \frac{K_T a}{u} z \quad (3-4)$$

$$\theta = \frac{K_T a m}{(1-\varepsilon)} \left(t - \frac{\varepsilon}{u} z \right) \quad (3-5)$$

(3-1), 及び (3-2) 式は,

$$-\left(\frac{\partial y}{\partial N}\right)_\theta = y - y^* \quad (3-6)$$

$$\left(\frac{\partial y^*}{\partial \theta}\right)_N = y - y^* \quad (3-7)$$

のように書ける。

ここで, 境界条件は,

$$\theta = 0 \text{ で } y^* = y_0^*, \text{ any } N \quad (3-8)$$

$$N = 0 \text{ で } y = y_0, \text{ any } \theta \quad (3-9)$$

である。

(3-6), (3-7) 式をラプラス変換することにより, 次の解析解を得る。

$$\frac{y - y_0}{y_0 - y_0^*} = -e^{-\theta} \int_0^N e^{-s} J_0(2i\sqrt{s\theta}) ds \quad (3-10)$$

(3-10)式に $\varepsilon = 0.5$, $m = 0.2 \text{ g-A.C./g-solu.}$ 及び実験条件を代入すると未知パラメータは $K_T a$ のみとなる。そこで適当に $K_T a$ を設定して (3-10)式を Gauss の積分法によって数值的に解き C/C_0 対 t の関係を図上に描く。 $K_T a$ を変化させて上記の計算を行ない、実験値ともっともよく一致する $K_T a$ を探す。このようにして決定された総括の物質移動容量係数 $K_T a$ を Table 3-2 に示す。また、その際の C/C_0 対 t の関係を Fig 3-8 に実線で示した。さらに Wilson (W3) の固定層内での境膜物質移動係数 k_L の相関式

$$\frac{k_L \cdot \varepsilon}{u} \left(\frac{v}{D} \right)^{2/3} = 1.09 \left(\frac{d_p \cdot u}{v} \right)^{-2/3} \quad (3-11)$$

を用いて境膜抵抗 $R_L = 1/k_L a$ を求め、総括抵抗 $R_T = 1/K_T a$ とともに Table 3-2 に示した。この計算結果によると境膜抵抗は無視できるが、流量の低い所では、総括抵抗はかなり大きくなっている。これは、液の channelling により見掛け上大きくなったものと考えられる。いかにせよ、液流量が 200 ml/min 以上では、総括の容量係数に及ぼす液の線速度の影響はほとんどないことがわかった。一般に透析液流量は $200 \sim 1000 \text{ ml/min}$ で操作されるため、線速度が余り小さくならない限り、吸着カラム内での物質移動速度が極端に低下することはないと言える。

Table 3-2 Mass transfer resistances

Q (ml/min)	u (cm/sec)	Re	$K_T a$ (1/sec)	R_T (sec)	R_L (sec)
100	0.0589	0.210	0.050	20.0	1.12
200	0.118	0.420	0.086	11.6	0.885
300	0.177	0.630	0.100	10.0	0.775

3-4. 模擬透析実験装置及び実験方法

Blaney (B6) らの提案した単一カラム方式では、脱着期間中に、透析液タンの尿素濃度が上昇するため、かなり多くの透析液を用意しなければ、膜を介する物質移動の推進力が低下して透析効率は悪くなる。透析液を少なくしたまま、この欠点を防ぐためには、多量の活性炭が必要となり、システムの小型化は望めず、経済性も問題となる。

本研究では、2本のカラムを使用し、透析液から流出した比較的高濃度の尿素を含む透析液を直接カラムに送り込み、飽和に達する直前で吸着を打ち切り、脱着にはいる方式をとった。脱着は、まず最初に水道水で行ない、循環透析液の希釈を避けるため、吸着にはいる前に新鮮な透析液にて洗浄した。Fig. 3-9 には、そのフローシートを示す。

模擬体液としては、尿素、クレアチンを含む30ℓの透析液を使用し、透析器としては、毛細管型透析器 Cordis Dow Model 4 (透析面積 1.3 m^2) を使用した。カラムは、アクリル樹脂製で、内径 60 mm 及び 80 mm のものを用いた。循環透析液、洗浄透析液は、ローラーポンプ DHRSW (循研 K.K.) で送り、液流れ方向の切り換えは、タイマーに接続した電磁弁で行なった。最初に仕込んだ循環透析液量は 4 ℓ であっ

た。なお、尿素の定量は、ウレアーゼ・インドフェロール反応による比色法（S4）、クレアチニンの定量は Jaffe の反応による比色法（S4）を用いた。 Na^+ 、 Ca^{2+} の定量は、日本医学臨床検査研究所に委託した。

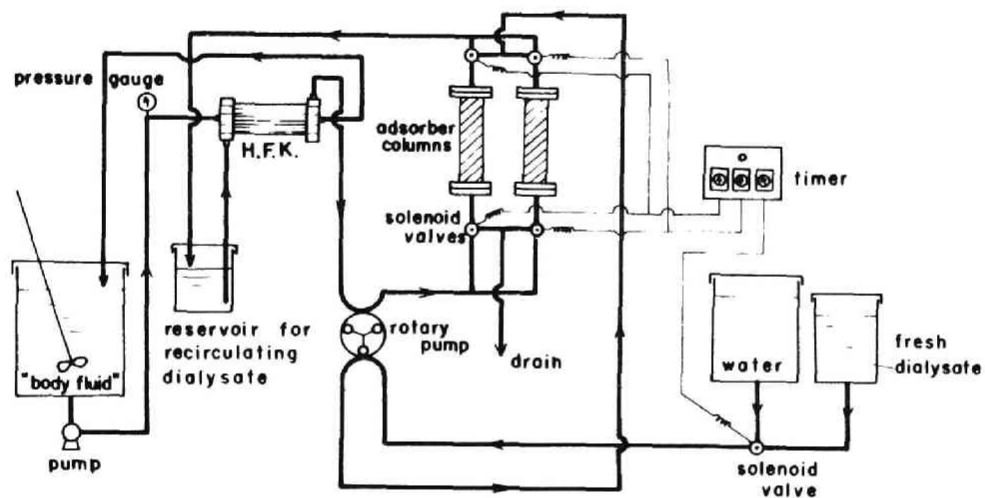


Fig.3-9 Flow sheet of the dialysate treatment system with two adsorber-desorbers.

3-5. 模擬透析実験結果及び考察

Fig. 3-10 には, 試料液を循環せずに流し捨てにした場合のカラム吸脱着時の流出液尿素濃度の経時変化の様子が示してある。カラムとしては, 内径 60 mm のものを用い, 450 g の活性炭を充填した。流出液尿素濃度は, 10 分までは, ほとんど 0 にとどまっていたが, 以後急速に破過曲線は立ち上がって来る。ここで吸着を 15 分で打ち切ったのは次のような理由による。即ち, 破過曲線が立ち上がる直前の 10 分の所で吸着を終るのが理想であるが, 実際に本システムのような透析実験を行なう場合には, 循環透析液中の尿素濃度が低レベルに保たれていさえすればよいわけである。但し, 完全に飽和に達

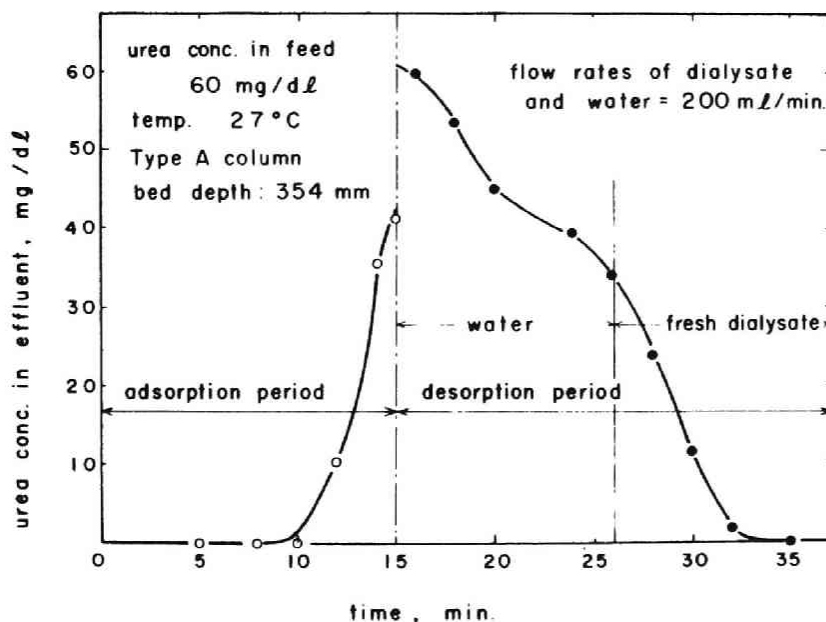


Fig.3-10 Time-dependent urea concentration in effluent from adsorbent bed.

してしまっ ては，循環透析液中の尿素濃度レベルが上昇し，透析効率 は低下してしま う。そこで，できる限り活性炭を有効に使うために，流出液中の尿素濃度レベルが，飽和濃度の半分位の値であれば循環透析液中の尿素濃度は低レベルに保たれるであらうとの考えに立ち，Fig. 3-5の破過曲線を参考にし，一応流出液中の尿素濃度が飽和濃度の5割に達する15分で吸着を打ち切ることとした。

Fig. 3-10中，15分における流出液の尿素濃度が5割以上の値を示しているのは，破過曲線の勾配が非常に急なために，実験誤差が大きく現われたものと考えられる。次に，実際の模擬透析実験の場合を想定し，液流れを吸着の場合とは逆にして脱着を行なった。15分後に洗浄水を流し初め，30分後には，ほぼ尿素濃度は0に近づく。模擬透析実験を行なう場合には，尿素濃度が完全に0になるまで脱着を続ける必要はなく，次の吸着にさしつかえない程度の量ならばよい。従って，本研究では，システムがなるべく簡単になるようにとの考えから，吸・脱着時の流量と時間は同一とし，30分後に脱着を終了した。この場合，26分から30分の間の4分間は，洗浄透析液を流すことにより，循環透析液が希釈されるのを避けた。なお，活性炭カラムのくり返し使用における活性炭の吸着能力の低下に関し，実際に透析実験を行なった場合の一例(Run 28)を Fig. 3-11に

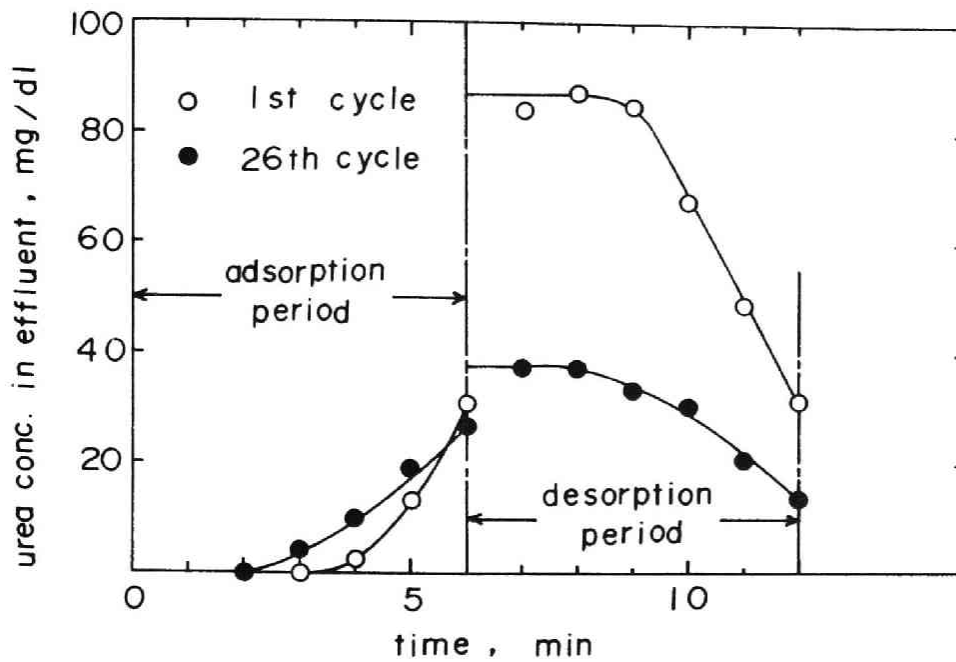


Fig. 3-11 Effect of regeneration cycle on the urea adsorption and desorption.

示す。これは内径 60mm, 高さ 142 mm のカラムに 200g の活性炭を充填して行なった実験結果であり, 実験開始直後のカラム流出液尿素濃度の吸脱着経時変化と透析6時間目(カラム26回再使用)に相当するカラム流出液尿素濃度の経時変化を比較したものである。

26回の再使用により活性炭の吸着能力はかなり低下しているが, これは完全に脱着が行なわれないために一部の尿素が常に活性炭カラムに残存したためである。しかしながら, 透析が進行するにつれ, 模擬体液中の尿素濃度レベルが次第に低下し, 活性炭に吸着されるべき尿素量も少なくなって来るため, 脱着の効率ほとんど低下していない。その結果, 後ほど Table 3-3 に示す模擬透析実験結果からもわかるように, 模擬体液中の尿素

濃度は十分低下した。Run 28 で用いたカラムより内容積の大きなカラムを使用する場合には、吸 脱着期間も長くなり、それだけカラムの再使用回数は少なくなるため、再使用による吸着能力の低下は少ないはずである。

次に適当な操作条件を決めるために、カラムのサイズや吸脱着期間を種々変えて模擬透析実験を行なった。その例として、Table 3-3 に3種類の代表的な実験条件及び実験結果を示す。カラム内圧損に関しては、カラム内径が 60 mm の場合、Fig. 3-7 に示す実験結果とほぼ一致しているが、内径が 80 mm のカラムの場合には、きわめて低い値を示し空塔速度には比例していない。この原因としては、同一メッシュのフィルターを使えな

Table 3-3 Examples of experimental data.

Run no.		21	28	30
Cycle time:	(min)			
Adsorption		15	6	12
Desorption with water		11	4	8
Desorption with dialysate		4	2	4
Column diameter	(mm)	60	60	80
Bed depth	(mm)	354	142	140
Amounts of adsorbent	(g)	450 × 2	200 × 2	350 × 2
Flow rates:	(ml/min)			
recirculating dialysate		200	200	200
"body fluid"		250	200	200
water for desorption		200	200	200
dialysate for desorption		200	200	200
Amounts of dialysate for desorption	(liter/hr)	3.2	4.0	4.0
Pressure drop through adsorbent bed	(kg/cm ²)	1.3	0.6	0.2
Urea concentrations in "body fluid":	(mg/dl)			
initial		200	200	200
after 4 hr		104	107	100
after 8 hr		48.6	46.5	55.7

かったこと、及び活性炭の充填の仕方に問題があったのではないかと考えられる。いずれにしても、Fig. 3-6の実験結果に見られるように、カラム内径を大きくしても吸着はそれほど悪くならないことを考えれば、左損の少ない内径の大きなカラムを用いるのがよいと言えよう。

Fig. 3-12, Fig. 3-13 には、模擬体液中の尿素及びクレアチニン濃度の経時変化、循環透析液中の尿素濃度の経時変化を示す。循環透析液中のクレアチニン濃度は、模擬透析実験中、無視小であった。これは、クレアチニンが活性炭によく吸着されるからに他ならない。

Fig. 3-12 の実験結果は、内径 60 mm, 高さ 354 mm の2本のカラムにそれぞれ 450 g の活性炭を充填して実験を行なったもので、尿素は十分除去され、循環透析液中の尿素濃度も低いレベルに保たれている。

Fig. 3-13 は、内径 80 mm, 高さ 140 mm の2本のカラムにそれぞれ 350 g の活性炭を充填した場合の実験結果であり、透析2時間目あたりで、循環透析液中の尿素濃度レベルが少しにがっているが、以後減少し、模擬体液中の尿素濃度も透析時間とともに良好な減少を示している。これは、最初、模擬体液中の尿素濃度が高い間は、活性炭に吸着されるべき尿素量が多すぎるため、吸着期間の後半で吸着されずに流出した余剰の尿素が循環透析液槽に蓄積して来たためで、透析が進行す

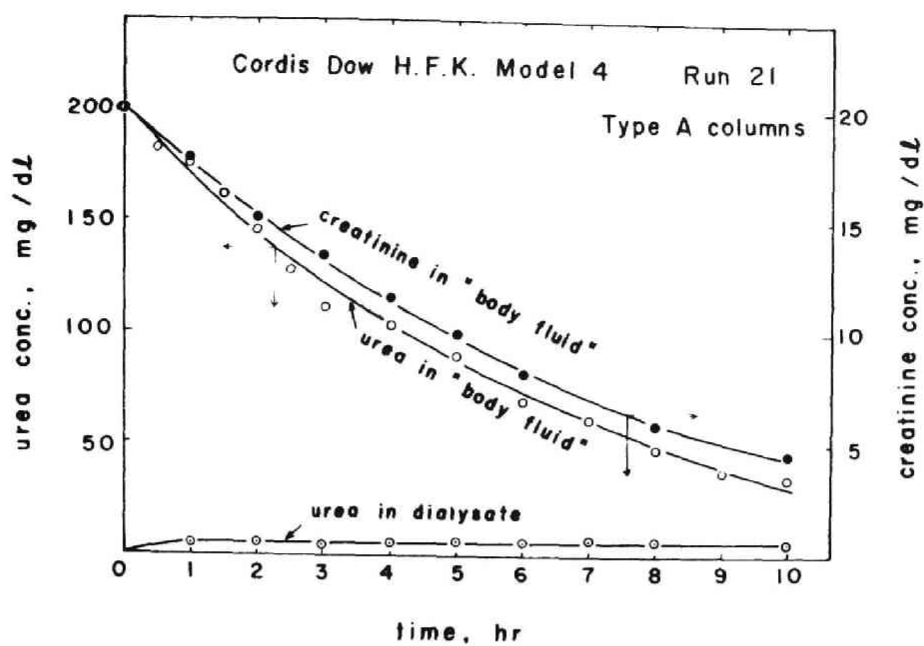


Fig.3-12 Concentrations of urea and creatinine in "body fluid" plotted against dialysis time (Run 21).

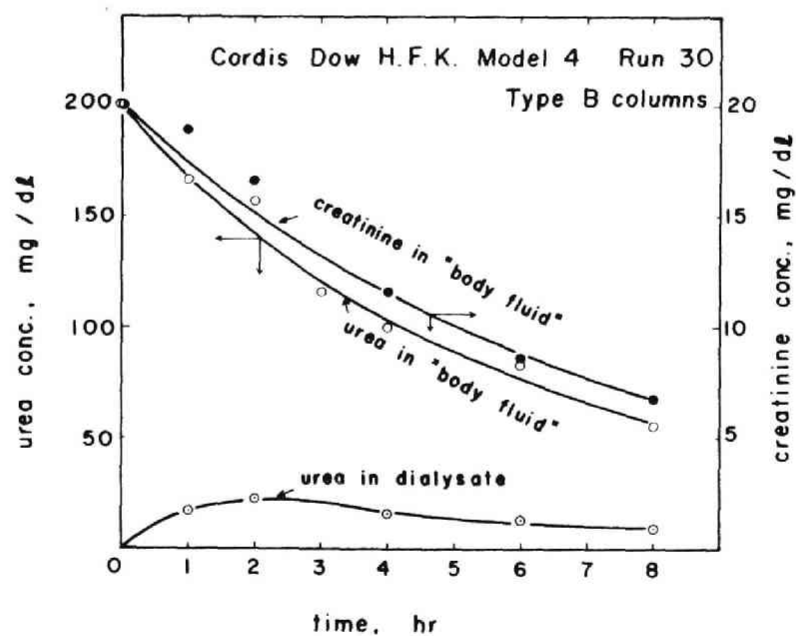


Fig.3-13 Concentrations of urea and creatinine in "body fluid" plotted against dialysis time (Run 30).

るにつれ模擬体液中の尿素濃度レベルが次第に低下し、活性炭に吸着されるべき尿素量が少なくなると、蓄積していた循環透析液中の尿素も十分吸着されるようになり、濃度も低下するためである。

従って、循環透析液中の尿素濃度を、常に無視小に保つ必要はなく、物質移動の推進力を大はげに減小させない程度に保つようにさえすればよいことがわかる。

本研究では、尿素とクレアチニンの吸脱着実験しか行なわなかったが、その他の代謝終末産物である尿酸や中間分子量毒性物質は、活性炭に容易に吸着されるため、その吸着除去は、何ら難しいことではない。

Table 3-4 には、RUN 30 における各種透析液成分の濃度変化が示してある。 Na^+ 、 Ca^{2+} の濃度変化は、実際の透析の場合の許容範囲内にとどまっている。循環透析液中のグルコース濃度は、透析初期に急激な減少を示しているが、これは、活性炭による吸着が原因である。従って、グルコースについては、透析液組成を変えるか、Nöse (N1) らの示す、グルコースを含まない透析液を使用するなどの方法を講じた方がよい。

RUN 21 における必要透析液量は、8時間透析で、29.6 l であり、従来の透析に必要な透析液の約 $\frac{1}{10}$ 量に減らすことができた。

Table 3-4 Change in compositions of "body fluid"
and recirculating dialysate.

Run 30	Dialysis time (hr)				
	0	2	4	6	8
In "body fluid" (dialysate II)					
Na ⁺ (mEq/liter)	140	140	141	137	137
Ca ²⁺ (mEq/liter)	3.2	3.1	2.8	2.6	2.3
glucose (mg/dl)	175	175	160	150	130
In recirculating dialysate (dialysate II)					
Na ⁺ (mEq/liter)	140	139	137	137	136
Ca ²⁺ (mEq/liter)	3.2	1.9	1.7	1.8	1.6
glucose (mg/dl)	170	85	80	80	80

3-6 結論

本研究の成果をふまえて吸脱着方式人工腎臓を作成し、動物実験及び臨床実験を行なったところ、従来の透析方式人工腎臓とほとんど変わらない透析初率が得られ、且つ临床上使用可能であることが実証された。

ここで提案した“吸脱着方式人工腎臓”は、高価な希釈ポンプも、多量の透析液も必要としないために非常に経済的である。活性炭は、尿素を余り吸着しないが、この方式では吸脱着を交互にくりかえすために少量の活性炭で処理できる。また透析終了後、洗浄や乾燥により再生すれば活性炭の再使用が可能である。

しかしながら、グルコース、 Ca^{2+} 等の透析液成分が活性炭に吸着されることにより体液バランスが変動するため、長期透析に適しているか否かは、今後の改良研究と臨床実験に待たねばならない。

NOMENCLATURE

- a : outer-surface interfacial area per unit volume (cm^2/cm^3)
 C : concentration (mM)
 D : diffusivity (cm^2/sec)
 d_i : inner diameter (mm)
 d_p : particle diameter (cm)
 K_T : overall mass transfer coefficient (cm/sec)
 k_L : liquid phase mass transfer coefficient (cm/sec)
 m : constant
 $N = (K_T a/u)z$
 ΔP : pressure drop (Kg/cm^2)
 Q : flow rate (ml/min)
 $Re = d_p u / \nu \epsilon$; Reynolds number
 $R_L = 1/k_L a$
 $R_T = 1/K_T a$
 t : time (min or sec)
 u : superficial velocity (cm/min or cm/sec)
 x : weight fraction of adsorbate on adsorbent surface
 y : weight fraction of adsorbate in the solution
 $y^* = mx$
 z : column height (mm or cm)
 ϵ : ratio of void space

$$\theta = \frac{K_T a m}{(1 - \epsilon)} (t - \epsilon z/u)$$

 ν : kinematic viscosity (c.s.)

Subscripts

- o : initial

第4章 血液の限外濾過

4-1. 緒言

限外濾過とは, Fig. 4-1 に示すごとく, 膜を介し高分子や微粒子 ($10^{-3} \sim 10\mu$) を含む溶液から低分子のみを濾過することを意味する。広く食品工業, 酵素工業, 酵素精製工業等の分野における目的物質の分離, 精製, 濃縮に用いられ, 膜透過によるため, 相変化がなく, 常温で行なえるため物質の変性の心配もない。ところが, 濾過されずに残った高分子や微粒子が膜面近傍に局在すると, 抵抗が増し, 濾過流速が減少する。この現象を濃度分極 (Concentration polarization) と言う。(Fig. 4-2.)

血液の限外濾過を行う場合にも, 膜面近くに血清蛋白質の濃度分極現象が生じ, ゲル層が形成されるため, 濃度分極がない場合に比べて限外濾過流速は著しく減少す

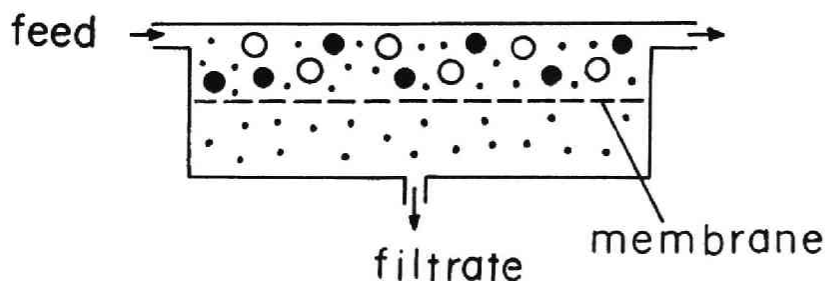


Fig.4-1 Ultrafiltration.

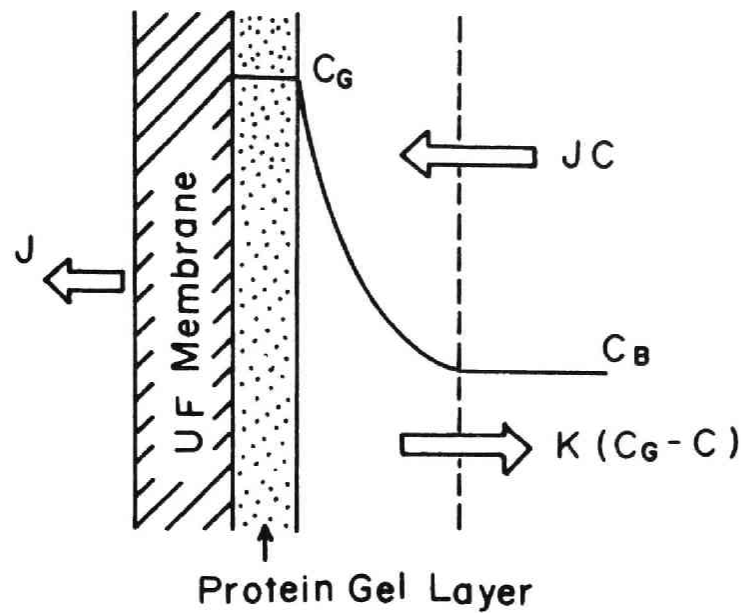


Fig.4-2 Concentration polarization. (P 1)

ることが知られている。

一方、血液は血球を多く含んでいるため、限外濾過流束にそれがどう影響するかを検討することは重要である。

体内の大動脈などの大血管では、血液は乱流となる可能性があるが、一般には血管内の血流は層流とみなしてよい。血液が毛細管より太い管内を層流で流れる場合には、速度分布のため赤血球は回転しながら流れ、管軸に集まり、管壁に沿って血漿だけの層ができることや（管軸集積現象）、赤血球が多数会合してラテックス状の固まりとなって流れることも知られている。（57）このような状態で血球が管内を流れると流速が増すにつれ血球が血漿を攪乱する作用は増すであろうと推察される。血液の限外濾過を人工腎臓に応用した、いわゆる限外濾

過方式人工腎臓を操作する際の血流もまた層流とみなされるため、同様の推察が成り立つ。

限外濾過方式人工腎臓は、人間の自然腎の機能に最も近い方式であり、その利点としては中間分子量毒性物質を低分子と同じ速度で除けること、体液のコントロールが容易であること、及び小型化が可能であることがあげられ、将来の人工腎臓として大いに期待できる。

血液の限外濾過を初めて人工腎臓に応用したのは、Henderson (H1) であるが、彼の方式では、濾過した濾液をすべて捨て、そのかわりに体液組成によく似た透析液を供給するため、1回の透析で体液をすっかり入れかえることになり、臨床上問題が多い。従って、自然腎の尿細管の再吸収機構に相当する限外濾液の処理方法に研究の焦点がしぼられるわけであるが、選択的に有用物質のみを再吸収するような生体の機能を代行するシステムを開発することは、現在の所、非常に困難を伴うように思われる。

そこで本研究では、限外濾過方式人工腎臓の第一段階としての血液の限外濾過におけるヘマトクリット値の影響を詳しく検討し、限外濾過流束を推算できる実験式を得ることにした。

4-2. 既往の研究

限外濾過の一般的な研究としては, Porter (P1, P2, P3, P4, P5), Goldsmith (G3), Forbers (F2) らが, 食品工業への応用としての限外濾過における濃度分極現象を研究している。

血液の限外濾過については, Blatt (B7), Porter (P6), 藤根 (F3), Kozinski (K7) らが, 主として限外濾過を行なった場合の蛋白質の濃度分極現象について研究している。Colton (C10) らは, 限外濾過流速がヘマトクリット値により変化することを確認し, これは赤血球の運動により二次流れが発生し, 有効拡散係数が増すと, 及び赤血球の体積分率が高い所では, 粒子相互の干渉により運動量が減少することのためであると述べている。しかし, ヘマトクリット値を変化させた場合については詳しく検討してはいない。

4-3. 濃度分極現象の理論

Blatt (B7) らの濃度分極モデルによると, 限外濾過抵抗は, 膜面に形成されるゲル層によって生じ, このゲル層の厚みや膜の性質によって変化する。(Fig 4-2)

限外濾過流速 J ($\text{cm}^3/\text{cm}^2 \text{ sec}$) は, 一定以上の濾過圧では, 濾過圧に依存しなくなり, 蛋白濃度を C (g/cm^3), 蛋白の拡散係数を D (cm^2/sec), ゲル層からの距離を x (cm) とすると, 定常状態では,

$$JC = D \frac{dC}{dx} \quad (4-1)$$

が成立する。(4-1)式を積分すると,

$$J = K \ln C_G / C_B \quad (4-2)$$

ただし,

$K = D/\Delta x$: 物質移動係数 (cm/sec)

Δx : 液境膜の有効厚さ (cm)

C_G : ゲル化濃度 (g/cm^3)

C_B : 液本体の蛋白濃度 (g/cm^3)

ここで, K は局所物質移動係数で, 流体の性質によって変化するが, 実際の限外濾過器では毛細管径に比べて流れ方向の長さが十分長いので, 局所物質移動係数を軸方向平均物質移動係数に置き換えて考えることにする。

Colton (C10) らは、毛細管型限外濾過器の軸方向平均物質移動係数 K を

$$K = 0.807 \left(\frac{\gamma_s}{L} D^2 \right)^{1/3} \quad (4-3)$$

と与えている。 L は管長 (cm), γ_s は膜面剪断速度 (sec^{-1}) であり、次式により定義される。

$$\gamma_s = - \left(\frac{du}{dr} \right)_{r=R} = \frac{4U}{R} \quad (4-4)$$

彼らは、ヘマトクリット値に伴って変化する限外濾過流速を有効拡散係数の変化によるものとした。しかしながら、血液は赤血球を含む不均一な懸濁液であり、赤血球膜は蛋白質を透過させないので、血液中での赤血球は、蛋白質に少なくない影響を及ぼす。従って、このような系に、均一系での拡散に関する理論を適用することには無理がある。一方、血液の限外濾過に限定するならば、物質移動係数 K 中に、蛋白濃度やヘマトクリット値によって複雑に変化する有効拡散係数を含むことは適当ではない。

そこで本研究では、物質移動係数 K を単にヘマトクリット値 H_t と剪断速度 γ_s のみからなる補正係数 $f(H_t, \gamma_s)$ を含む実験式として表わすことを試みた。

4-4. 実験装置及び実験方法

実験装置のフローシートをFig 4-3 に示す。貯液槽には、採血可能な血液量に制限があるため、約1ℓの試料を仕込んだ。限外濾過器としては、Table 4-1 に示すような毛細管型限外濾過器 HDX 1 及び HIDP10 (Amicon社) を使用、実験はすべて 37°C 一定に保たれた空気恒温室内で行ない、さらに貯液槽と加熱管には 37°C 恒温水を循環した。

試料としては、生理食塩水 (0.9 wt% NaCl 水溶液)、血清、血液、酵母を含む血清を使用した。血液としては、屠殺直後の牛より採血した血液をガラス棒で攪拌し、脱線維した脱線維血、及び血液抗凝固剤ヘパリン (武田薬品工業K.K.) を 5000 U/ℓ 加えたヘパリン血を使用した。種々のヘマトクリット値を有する試料を得るには、同一血液より得た血清を加える方法によった。また血清試料を得るには、遠心分離器 TYPH-1000 (国産遠心器製) を用いて、約 20,000g で 20~30 分間全血を遠心分離した。種々の蛋白濃度の試料を得るには、血清又は血液を生理食塩水で希釈した。赤血球の代用としての酵母は、オリエンタル社のドライ・イーストを生理食塩水中に分散させ、血清中に加え、一部濾液を抜きとり、蛋白濃度を調整したものを試料とした。

試料は、貯液槽に入れ、ダイヤフラムポンプにて加圧

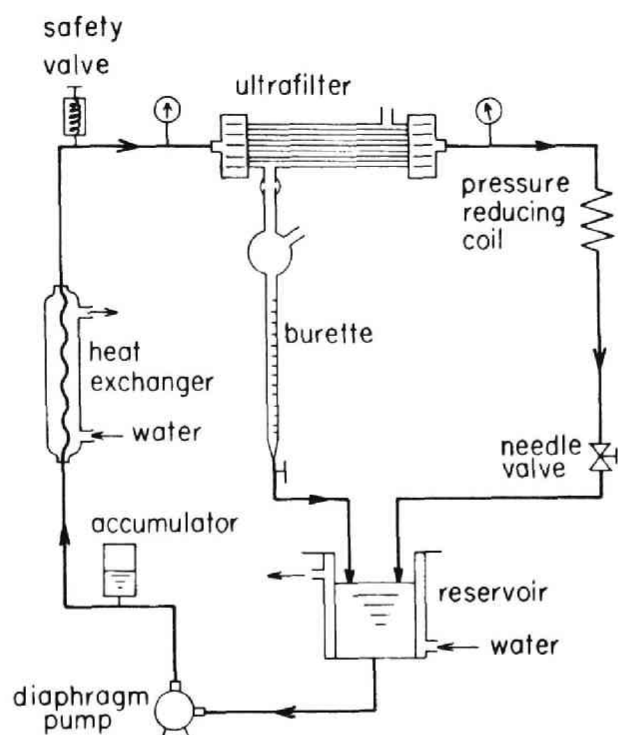


Fig.4-3 Schematic diagram of experimental apparatus.

Table 4-1 Hollow fiber ultrafilter (HDX1,H1DP10)

fiber length	16 cm
inner diameter	200 μ
membrane thickness	100 μ
number of fibers	1000
membrane area	1000 cm ²
membrane material	Diaflo (noncellulosic)

しながら限外濾過器へと送った。途中アキュムレータにて液の脈流を消し，加熱管で 37°C に保ち，限外濾過器を通過した後，コイル状のガラス細管を通して常圧にもどした。液流量は，貯液槽にもどる所で，メスシリンドラーで測定し，限外濾過量は，濾過器下部のビュレットで測定し，濾過圧は濾過器出入口に取り付けたブルドンゲージで測定した。

一連の実験において，同一限外濾過器で，同じ牛から採取した血液試料を用いて，ヘマトクリット値又は血清蛋白濃度を変えて実験を行なった。実験に先立ち，流路内を約20ℓの水で洗浄し，次に1ℓの生理食塩水で洗浄した。また，実験終了後は，2ℓの生理食塩水で洗浄し，さらに約20ℓの水で洗浄，最後に2.5%ホルマリン溶液を流した。再使用限外濾過器は，蛋白質を含まない生理食塩水試料の限外濾過流速がわずかに低下した以外は，再現性のある値を示した。血清蛋白濃度を変えた一連の実験では，血清蛋白濃度の低い試料から順番に行なった。

血清蛋白濃度は，アツベ屈折計で屈折率(37°C)を測定し，検定曲線から求めた。

ヘマトクリット値は，クボタヘマトクリットKH-120により5分間遠心分離して測定し，また溶血量は，シアノメトヘモグロビン法により比色定量した。

4-5. 実験結果及び考察

4-5-1. 血清試料の限外濾過流束

血清試料について，限外濾過流束に及ぼす毛細管内流動状態の影響を調べるために，その変数として膜面剪断速度 $\gamma_s = 4U/R$ を用いた。血清蛋白濃度 0.25 wt% の試料について，限外濾過流束と剪断速度との関係を濾過圧をパラメータとして図示したのが Fig. 4-4 である。血清蛋白濃度がきわめて低いために，濾過圧の影響が顕著に現われているが，Fig. 4-5 に示すように，血清蛋白濃度が比較的高い試料では，ほとんど圧力の影響を受けない。このように，濾過圧がいくら増しても，もはや濾過流束が増さなくなるのは，濾過圧の増加に伴ないゲル層の厚みが増したり，密になったりすることにより，濾過抵抗が増大するためであると考えられる。濾過圧が増すにつれ，限外濾過流束が一定値に近づくことを示したのが Fig. 4-6 である。蛋白質を含まない生理食塩水試料では， J と ΔP とは直線関係となる。これは抵抗が膜のみに存在していることを示している。

また，濾過圧一定 0.5 kg/cm² で，血清蛋白濃度を種々変えた場合の実験結果を Fig. 4-7 に示す。生理食塩水の場合，剪断速度には依存しないため，図の直線は，水平になっているが，血清蛋白試料の場合，0.5 wt% 以上では，直線の勾配は，ほぼ一定値 $1/3$ にな

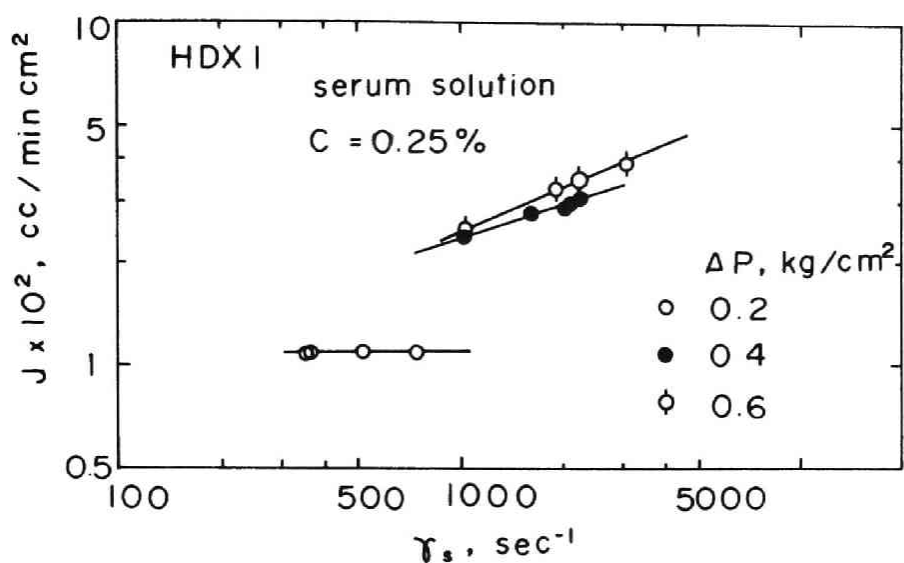


Fig.4-4 Logarithmic plot of filtrate flux vs wall shear rate;protein concentration:0.25%.

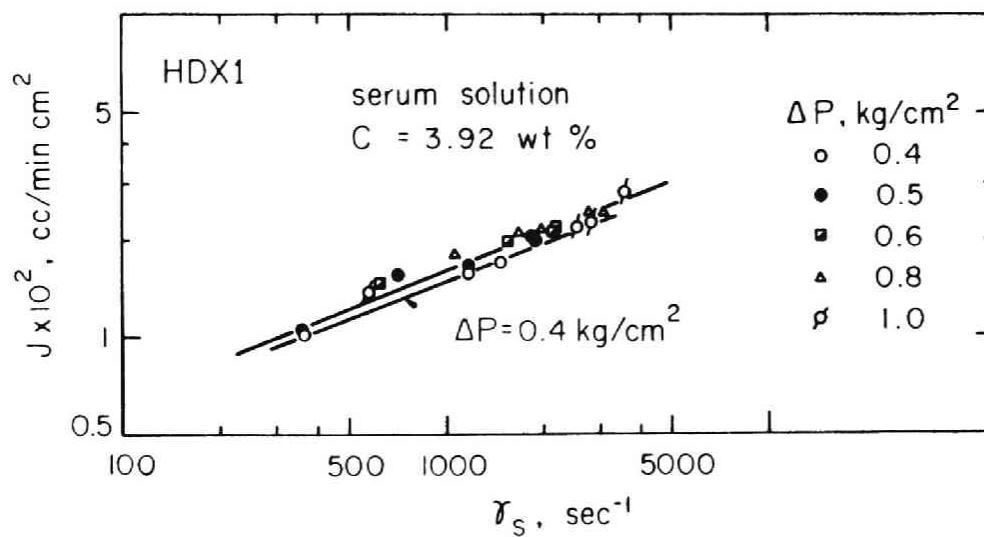


Fig.4-5 Logarithmic plot of filtrate flux vs wall shear rate;protein concentration:3.92%.

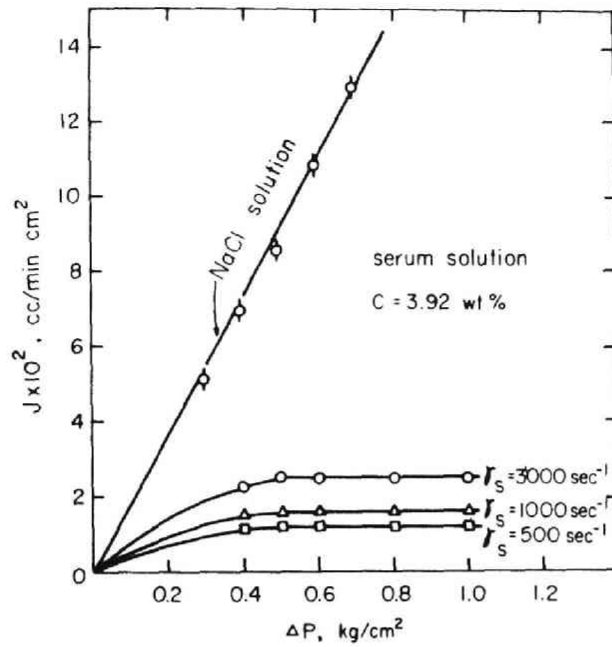


Fig.4-6 Filtrate flux plotted against transmembrane pressure with wall shear rate as parameter.

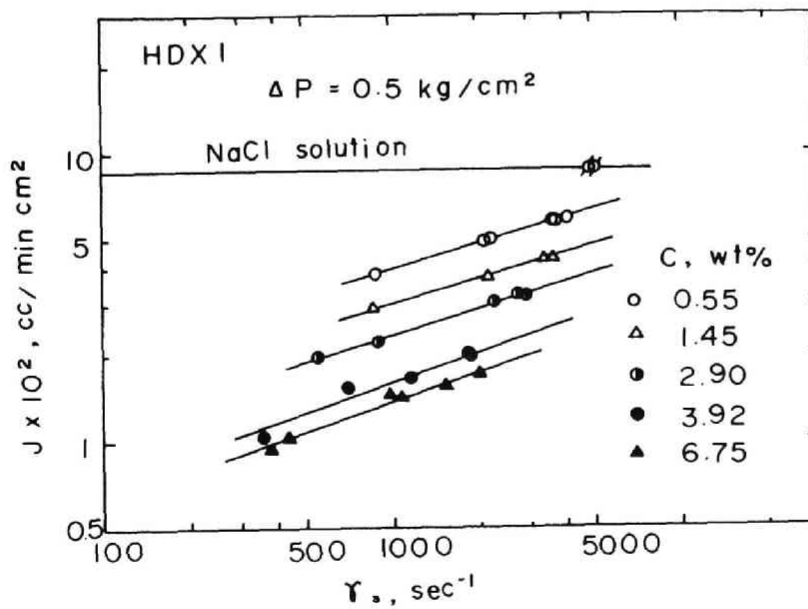


Fig.4-7 Logarithmic plot of filtrate flux vs wall shear rate; transmembrane pressure 0.5 kg/cm^2 .

ることが確認できた。これは、層流における物質移動の相関式 $J \propto \gamma_s^{1/3}$ が適用できることを意味する。

4-5-2. 限外濾過流束に及ぼす赤血球の影響

赤血球の“攪乱効果”を検討するために、牛血を生理食塩水で希釈し、種々の血清蛋白濃度を有する希釈血液を調整し、さらに同一蛋白濃度の血液のヘマトクリット値(Ht)を変えて実験を行なった。

Fig. 4-8 には、血清蛋白濃度がきわめて低い0.9 wt% の場合の希釈血清及び希釈血液の限外濾過の実験結果を示してある。図中の破線は、希釈血清(Ht=0%)の実験結果を示す。ヘマトクリット値が低くても、赤血球の攪乱効果は明らかに認められる。また、Ht=5.0%の希釈血液の方が、Ht=2.5%の希釈血液よりも剪断速度が大きくなるにつれ、赤血球の攪乱効果は著しい。これは、剪断速度が大きくなるにつれ、全赤血球の運動量が増すためと考えられる。

Fig. 4-9, 4-10, 4-11 には、血清蛋白濃度が1.85, 5.0, 7.0 wt% の場合の実験結果を示してある。これらの図からもわかるように、Ht値と限外濾過流束との間には、単純な比例関係は成立しない。Fig. 4-10 において、Ht値が4.0%と低い場合には、赤血球の攪乱効果は余り認められなかったが、Ht値が

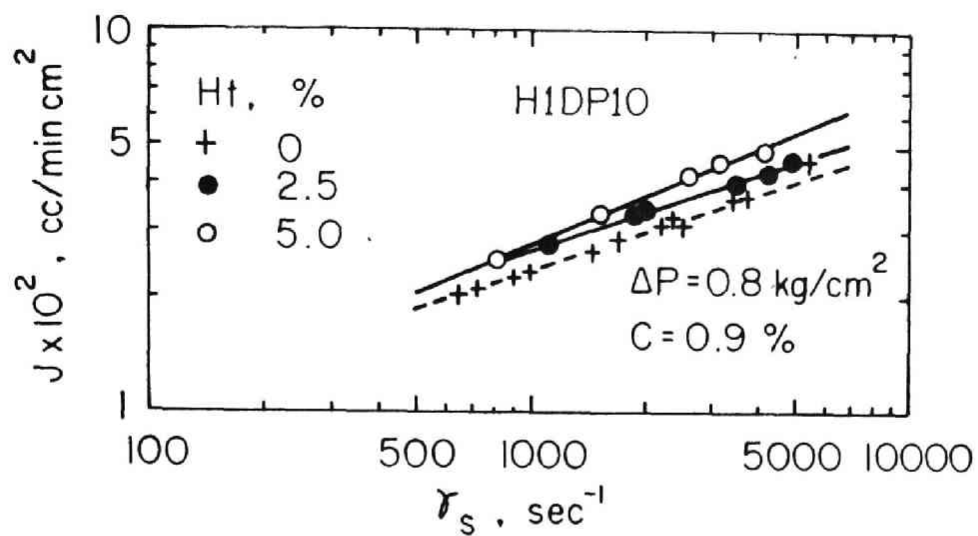


Fig.4-8 Logarithmic plot of filtrate flux vs wall shear rate;protein concentration:0.9%.

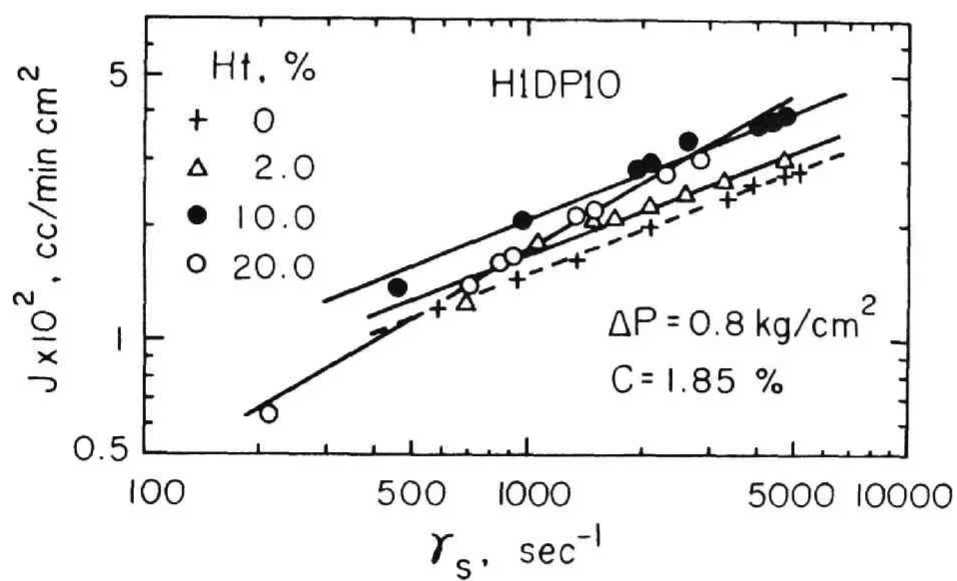


Fig.4-9 Logarithmic plot of filtrate flux vs wall shear rate;protein concentration:1.85%.

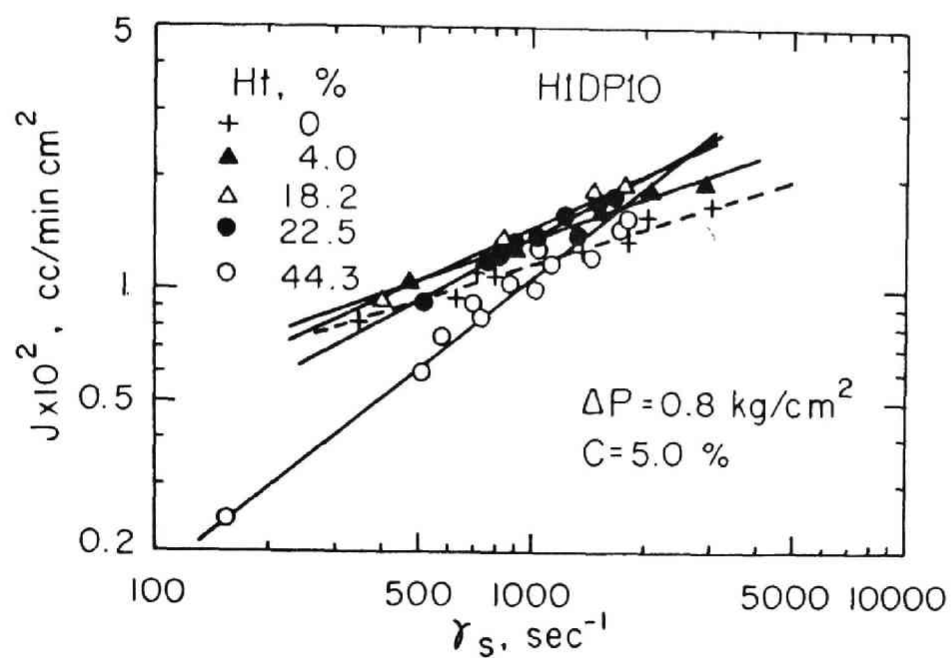


Fig.4-10 Logarithmic plot of filtrate flux vs wall shear rate;protein concentration:5.0%.

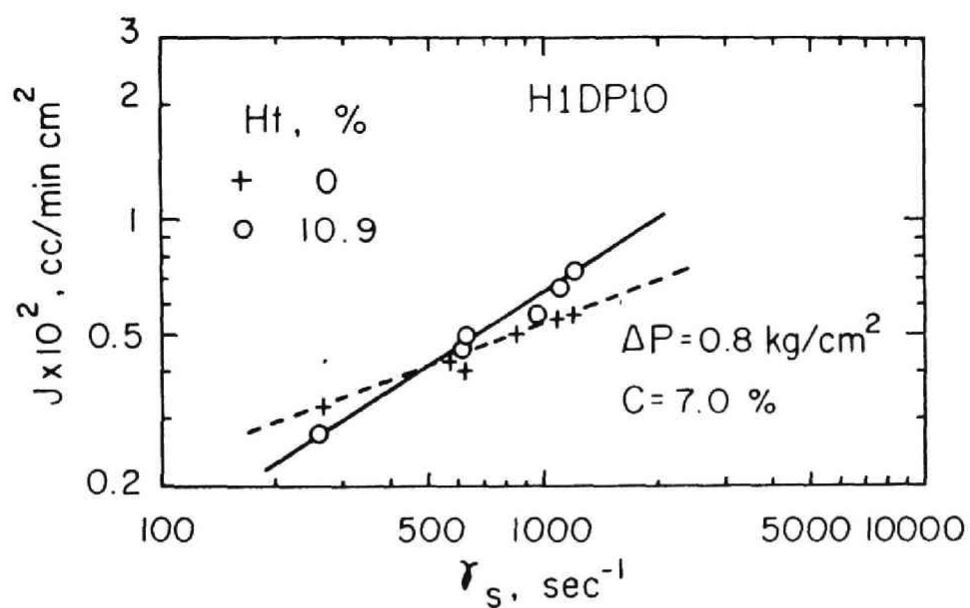


Fig.4-11 Logarithmic plot of filtrate flux vs wall shear rate;protein concentration:7.0%.

高くなるにつれ剪断速度が大きい領域で、赤血球の攪乱効果は著しく現われた。一方、Ht値が44.3%と高い試料の場合、剪断速度の小さい領域では希釈血清のみの限外濾過流束を下まわる結果を得た。これは、剪断速度が小さいために赤血球による乱れはほとんど生じず、むしろ赤血球の体積分率が高いため赤血球相互の運動が阻害され、それに伴って血清蛋白の有効拡散係数も減少したためと考えられる。

前述の実験結果は、すべて脱線維血によるものであるが、Fig. 4-12 には、ヘパリン血を使用した場合の実験結果を示す。Ht値を変化させた場合の限外濾過流

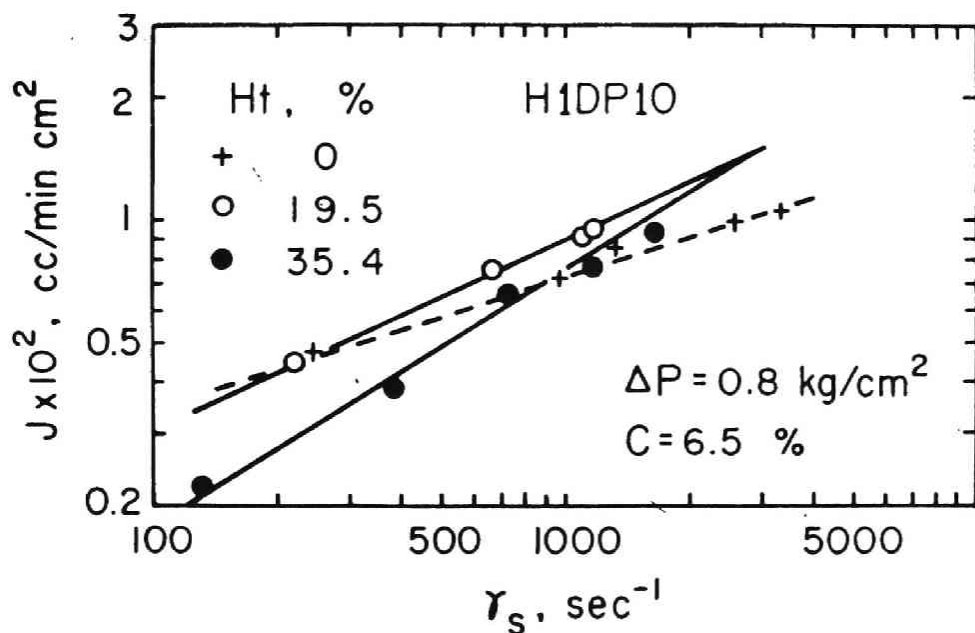


Fig.4-12 Data with heparinized blood; logarithmic plot of filtrate flux vs wall shear rate; protein concentration:6.5%.

束は、脱線維血のデータとよく似ている。これは、後ほど比較する。

(4-2) 式は、液入口での蛋白濃度の対数に対して限外濾過流束をプロットすると、Porter (P6) らも指摘するように、膜面蛋白濃度 C_G が一定の場合、物質移動係数 K が、その直線の勾配から得られることを示している。Fig. 4-13 には、Fig. 4-8, 4-9, 4-10, 4-11 より得られた種々の血清蛋白濃度に対する限外濾過流束のデータを示してある。剪断速度をパラメータとした4本の直線は C_G に集まり、 $C_G = 20 \text{ wt}\%$ となった。この値が、透過性の非常に悪いゲル層形成の下限值と言えらる蛋白ゲル化濃度を表わしているものと思われる。また(4-2)式は、液本体の蛋白濃度 C_B が、ゲル化濃度 C_G に等しくなった時、限外濾過流束は0になることを示している。

Fig. 4-14 は、Fig. 4-13 と同様に、 $H_t = 5.0\%$ の血液試料のデータを図示したものである。直線は、Fig. 4-13 とまったく同一の C_G に収束する。

Fig. 4-13, 4-14 の直線の傾きから得られた物質移動係数 K を、剪断速度に対してプロットしたのが、Fig. 4-15 である。物質移動係数は、 H_t 値 5.0% の血液試料の場合、剪断速度の0.4乗に比例し、血清試料の0.34乗より高い値を示している。この血清の物質

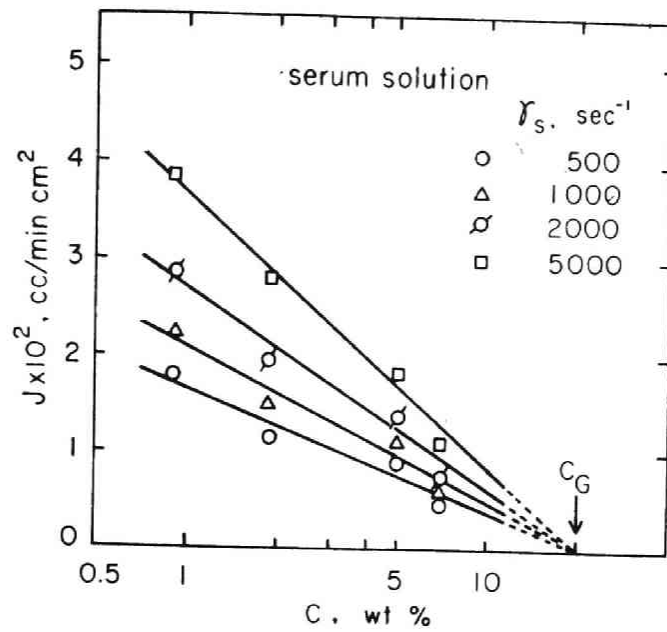


Fig.4-13 Filtrate flux with serum solutions vs logarithm of protein concentration with shear rate as parameter.

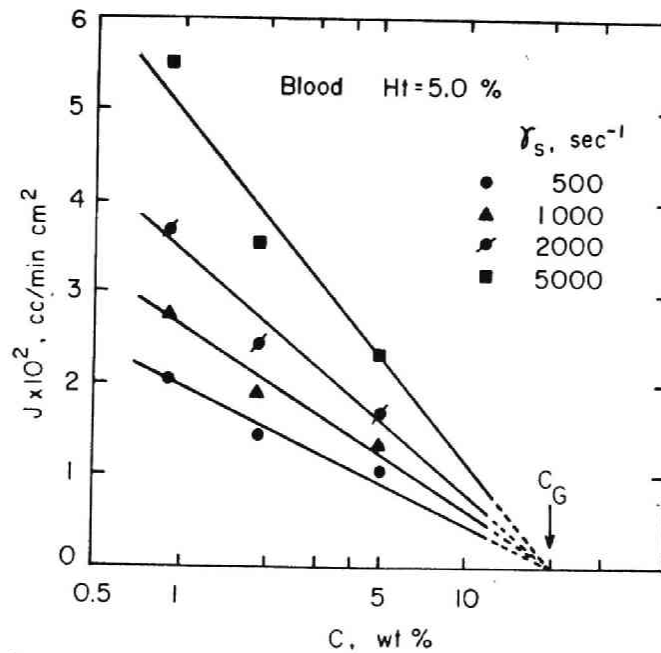


Fig.4-14 Filtrate flux with blood($H_t=5.0\%$)vs logarithm of protein concentration with shear rate as parameter.

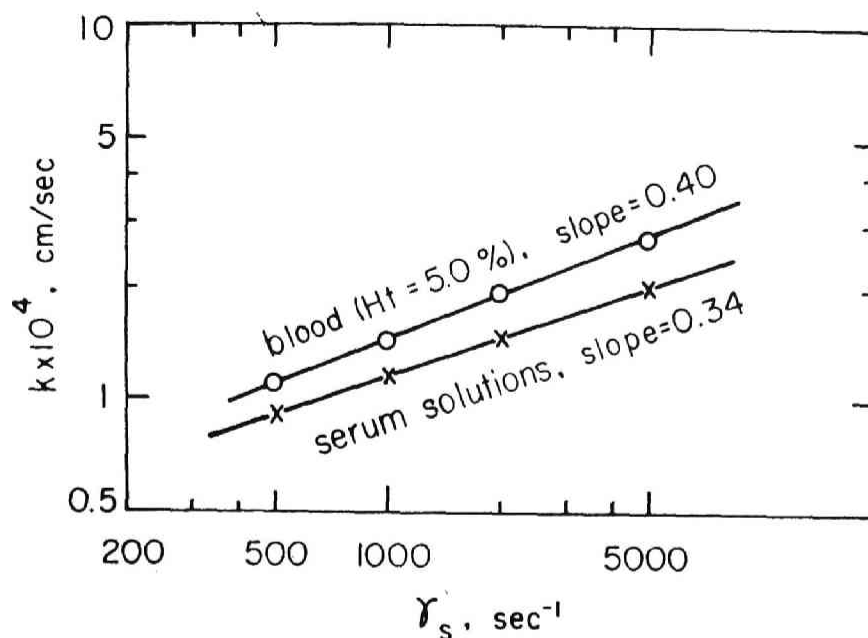


Fig.4-15 Logarithmic plot of mass transfer coefficients in serum solution and blood(Ht=5.0%)vs wall shear rate.

移動係数の値は、(4-3)式中での剪断速度の $1/3$ 乗に比例する理論とよく一致している。血液試料の物質移動係数は、有効拡散係数の値により変化するため、実験式中には蛋白質の有効拡散係数を含めないほうが便利である。そこで、試料を血液に限り、有効拡散係数に伴って変化する補正係数 $f(Ht, \gamma_s)$ を導入した。血清試料の実験式に補正係数 $f(Ht, \gamma_s)$ を適用することにより、次の実験式を得た。

$$K = 3.03 \times 10^{-5} \cdot f(Ht, \gamma_s) \left(\frac{\gamma_s}{L} \right)^{1/3}$$

(4-5)

但し、

$$\gamma_s = 155 \sim 5440 \text{ sec}^{-1}$$

$$Ht = 0 \sim 44.3\%$$

温度 37°C

今回の実験では、限外濾過器の長さは変えずに一種類の毛細管型限外濾過器しか使っていないが、(4-5)式に含まれる管長 L と物質移動係数 K との関係は、層流における Graetz (B8) タイプの半実験式から得られる。補正係数 $f(Ht, \gamma_s)$ は、 Ht 値及び剪断速度に伴って変化するが、血清試料の場合を1とした。拡散係数 D に及ぼす蛋白濃度の影響については、本研究の実験範囲内では無視できるものと考えた。

(4-2), (4-5)式によって計算されたすべての実験結果を比較することにより $f(Ht, \gamma_s)$ を決定し、Fig. 4-16 に示した。 $f(Ht, \gamma_s)$ は、剪断速度に従って増加するが、一定の剪断速度では、 Ht 値とともに最初増加し、ある最大値を示した後、減少する。これは、血液中に懸濁する赤血球が、特に剪断速度の高い領域において、血液中で乱れを促進する働きがあるためと思われる。しかしながら、 Ht 値が高くなるにつれ、赤血球の体積分率が増すことによる遮蔽効果のため、蛋白質の拡散が妨げられ $f(Ht, \gamma_s)$ が減少して来るものと考えら

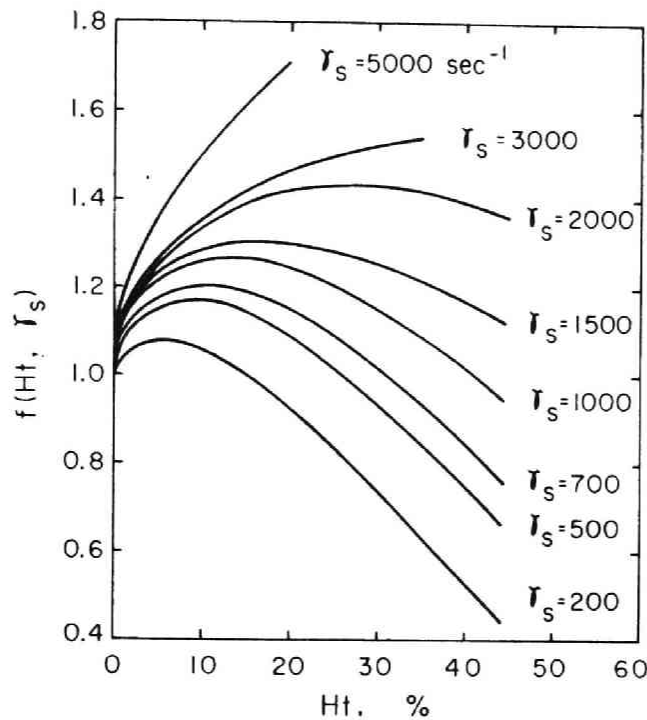


Fig.4-16 Variation of $f(Ht, \gamma_s)$ with hematocrit and wall shear rate.

れる。

これら赤血球の攪乱効果を実証するために、酵母を用いて実験を行なった。その結果を Fig. 4-17 に示す。酵母濃度の変化に伴う限外濾過流速の変化は、ほぼ血液の Ht 値の場合に類似している。酵母と赤血球とのサイズが、ほぼ等しい(数 μ) ことから考えても妥当な結果であると考えられる。(4-2), (4-5) 式に、Fig. 4-16 の $f(Ht, \gamma_s)$ を適用することにより、

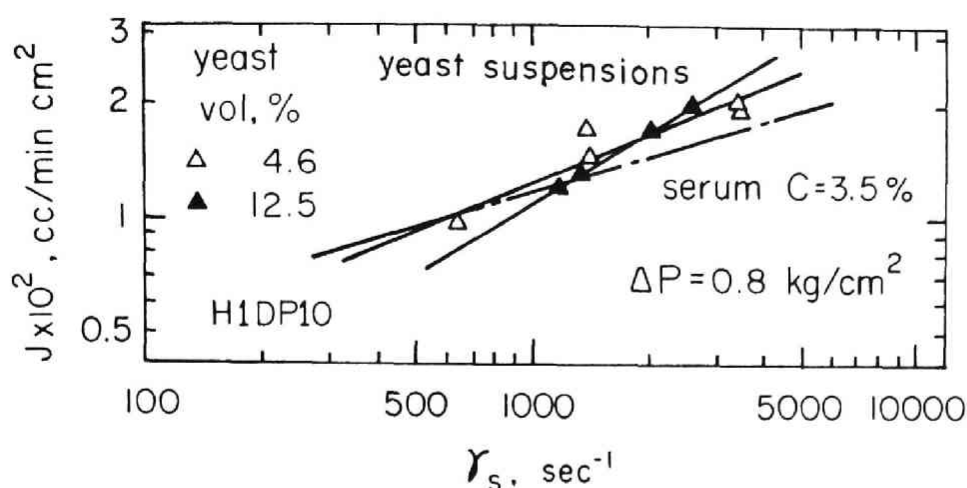


Fig.4-17 Logarithmic plot of filtrate flux vs wall shear rate;suspensions of yeast cells serum solution.

実験式から得られた値と実験データとを比較したのが、Fig. 4-18 である。ほぼ、20% 以内の誤差で、実験式は実験データと一致していることがわかる。

さらに Colton (C10) らのデータに本研究によって得られた実験式(4-5)式を適用したのが Fig 4-19 である。彼らのデータは、毛細管径が193 ~ 328 μ , 管長が16.5 ~ 31.8 cm の種々の限外濾過器より得られたものである。Fig. 4-19 中の2本の実線は、本研究の実験式(4-5)式から得られたもので、Colton のデータとよく一致していることがわかる。従って、(4-5)式は、一般性のある実験式であることが実証された。

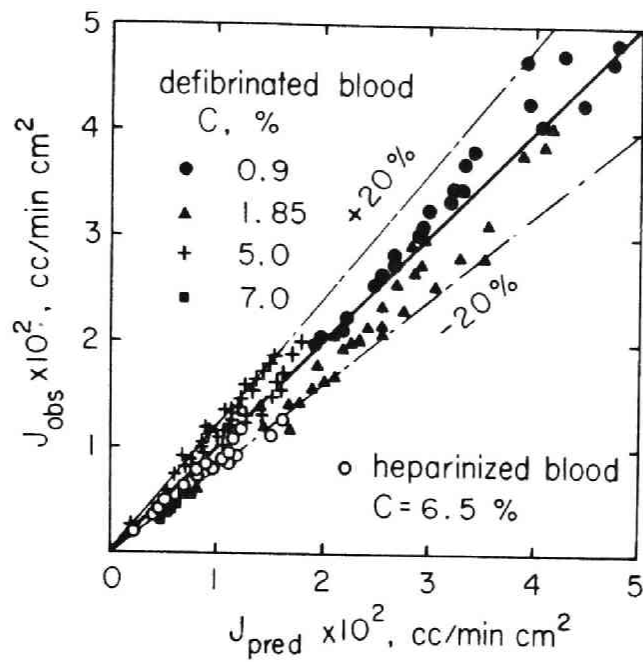


Fig.4-18 Comparison between observed and predicted values of ultrafiltrate flux;all data with defibrinated and heparinized blood.

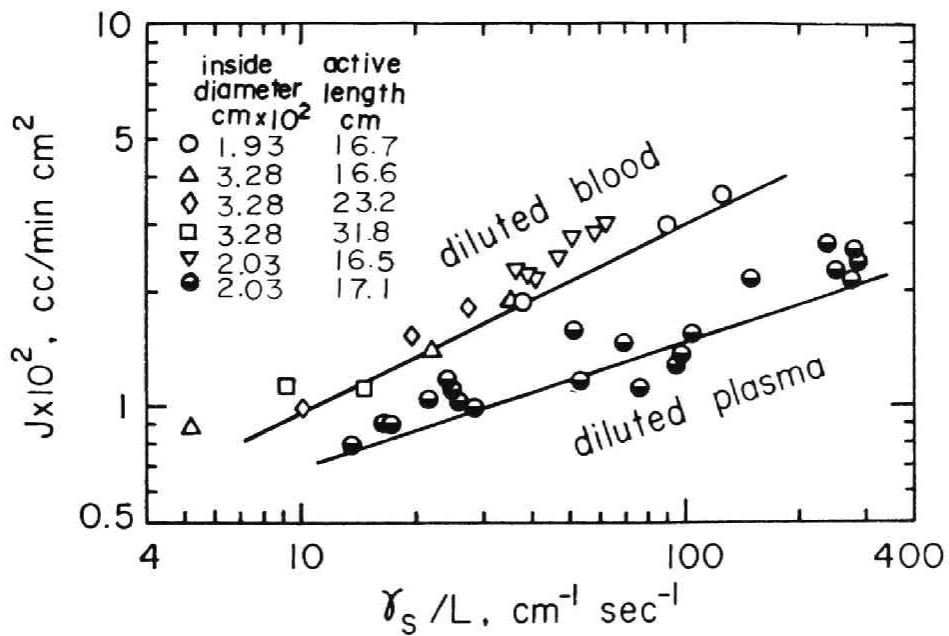


Fig.4-19 Data of Colton et al. compared with calculation

なお、実際の血液限外濾過で臨床上的問題となる溶血は、ポンプ、減圧細管、ニードルバルブ等を含む実験装置全体で、2時間に血清中の遊離ヘモグロビン量が 20.96 mg/dl から 24.32 mg/dl に増加したにすぎず、十分無視できるほどの溶血量であった。

4-6. 結論

牛血の限外濾過流束を，ヘマトフリット値を種々変えて測定し，実験結果を濃度分極モデルに従って解析したところ，血清試料の物質移動係数は，膜面剪断速度の $1/3$ 乗に比例することがわかった。

血液試料については，赤血球の攪乱効果と遮蔽効果を加味した補正係数 $f(Ht, \gamma_s)$ を導入することにより，次の実験式を得た。

$$J = 3.03 \times 10^{-5} \cdot f(Ht, \gamma_s) \left(\frac{\gamma_s}{L} \right)^{1/3} \ln \frac{C_G}{C_B} \\ [cm^3/cm^2 \cdot sec]$$

但し， J は ΔP に独立

$$\gamma_s = 155 \sim 5440 \text{ sec}^{-1}$$

$$C_B = 0.9 \sim 7.0 \%$$

$$Ht = 0 \sim 44.3 \% \quad \text{at } 37^\circ C$$

この実験式は，推算の困難な蛋白質の有効拡散係数を含まず， Ht 値の関数として表わせるので，血液の限外濾過流束を推算するのには，有用である。

NOMENCLATURE

C : protein concentration (g/cm^3)
D : diffusivity of protein molecules in plasma (cm^2/sec)
J : flux of ultrafiltrate ($\text{cm}^3/\text{cm}^2\text{sec}$, or $\text{cm}^3/\text{cm}^2\text{min}$)
f : function
Ht: hematocrit (%)
K : mass transfer coefficient for back diffusion of
protein molecules from gel layer (cm/sec)
L : length of flow channel or capillary (cm)
P : pressure (kg/cm^2)
U : average fluid velocity over channel cross
section (cm/sec)
u : local fluid velocity (cm/sec)
R : radius (cm)
r : distance from axis of capillary (cm)
x : distance from surface of gel layer (cm)
 γ : shear rate (sec^{-1})

Subscripts

B : bulk of liquid
G : gel layer
s : membrane surface

総 括

本研究では，“人工腎臓装置”を化学工学的な立場から検討し，その結果，次のような結論を得た。

1. 透析膜の膜抵抗は，膜厚に対して均一に分布するのではなく，表層部に抵抗の大きい部分が存在する。
2. 主要代謝終末産物である尿素について，総括物質移動係数の推算式を導いた。この推算式を用いれば，透析器の性能が比較できる。
3. 吸脱着方式による透析液処理方式人工腎臓を開発し，従来の透析液所要量を 1/10 程度に減らすことができた。これにより，現在透析方式人工腎臓で用いられている高価な希釈用定比例ポンプが不必要となった。
4. 将来の小型人工腎臓として有望な限外濾過方式人工腎臓の第一段階である血液の限外濾過特性を検討した結果，剪断速度の変化に応じて生ずる赤血球の攪乱効果や遮蔽効果の影響を含めた，限外濾過流束の実験式を得た。

あ と が き

現在のところ，人工腎臓の小型化，ポータブル化の実現には，まだまだ“道遠し”といった感がある。今後の研究目標は，血液中から代謝終末産物を除去し，有用な物質のみを体内にもどし得る吸着剤の開発にかかっていると言って過言ではないだろう。ところが，どのような選択性を有し，且つ人体に危険のない吸着剤を開発することは，なまやさしいことではない。ともすれば，現在の化学的知識をもってして，なぜそのような吸着剤を作り出すことができないかと，ジレンマに陥いることがあるが，これは，今までの急速な化学の進歩に酔いしれた錯覚に他ならない。人工腎臓の研究にたずさわれてみて，改めて生体機能の精巧さに驚かされる。

今後は，本研究の成果をふまえて，謙虚な態度で，生体材料の研究にとりくんでみたい。

REFERENCES

- A 1 Andrade, J.D., Kunitomo, K., Wagenen, R.V., Kastigir, B.,
Gough, D., and Kolff, W. : T.A.S.A.I.O., 17, 222 (1971)
- B 1 Babb, A.L., Grimsrud, L., Bell, R.L., and Layno, S.B. :
Hershey (Ed.) Chemical Engineering in Medicine and
Biology. New York : Plenum Press (1967), p.289
- B 2 Babb, A.L., Popovich, R.P., Christopher, T.G., and Scribner,
B.H. : T.A.S.A.I.O., 17, 81 (1971)
- B 3 Babb, A.L., Christopher, T.G., Camb, V., Harker, L.A.,
Hurst, P.E., Popovich, R.P., and Scribner, B.H. :
T.A.S.A.I.O., 17, 92 (1971)
- B 4 Babb, A.L., Farrell, P.C., Uvelli, D.A., and Scribner, B.H. :
T.A.S.A.I.O., 18, 98 (1972)
- B 5 Babb, A.L., and Grimsrud, L. : Chem. Eng. Prog. Sym.
Series, 62, 20 (1966)
- B 6 Blaney, T.L., Lindan, O., and Sparks, R.E. : Chem. Eng.
Prog. Sym. Series, 64, 112 (1968)
- B 7 Blatt, W.F., Dravid, A., Michaels, A.S., and Nelsen, L. :
In. J. E. Glinm (Ed.) Membrane Science and Technology,
New York : Plenum Press (1970) p.47
- B 8 Bird, R.B., Stewart, W.E., and Lightfoot, E.N. :
Transport Phenomena. New York : Wiley (1960) p.399
- C 1 Chang, T.M.S., and Malave, N. : T.A.S.A.I.O., 14, 265
(1964)
- C 2 Chang, T.M.S., and Malave, N. : T.A.S.A.I.O., 16, 141
(1970)

- C 3 Chang, T.M.S., Gonda, A., Dirks, J.H., and Malave, N. :
T.A.S.A.I.O., 17, 246 (1971)
- C 4 Colton, C.K. : Thesis at the M.I.T. (1969)
- C 5 Colton, C.K., Smith, K.A., Stroeve, P., and Merrill, E.W. :
A.I.Ch.E.J., 17, 773 (1971)
- C 6 Cooney, D.O., Kim, S., and Davis, E.J. : Ch. Eng. Sc.,
29, 1731 (1974)
- C 7 Cooney, D.O., Davis, E.J., and Kim, S. : The Ch. Eng. J.,
8, 213, (1974)
- C 8 Colton, C.K., Smith, K.A., Merrill, E.R., and Friedman, S. :
A.I.Ch.E.J., 17, 800 (1971)
- C 9 Colburn, A.P. : Trans. A.I.Ch.E., 29, 174 (1933)
- C 10 Colton, C.K., Henderson, L.W., Ford, C.A., and Lysaght, M.J. :
Journal of Lab. and Clin. Med., 85, 355 (1975)
- F 1 福井作蔵 : 生物化学実験法 A, 一般分析法 I
還元糖の定量法, 東京大学出版会 (1969)
- F 2 Forbers, F. : The Chem. Eng., January, 29 (1972)
- F 3 藤根幸雄 : 京都大学化学工学修士論文 (1972)
- G 1 Guyton, A.C., : Function of the Human Body, Philadelphia :
W.B. Saunders Company (1969) p.195
- G 2 Gordon, A., Better, O.S., Greenbaum, M.A., Marantz, L.B.,
Gral, T., and Maxwell : T.A.S.A.I.O., 17, 253 (1971)

- G 3 Goldsmith,R.L. : Ind. Eng. Chem. Fundam., 10, 113
(1971)
- H 1 Henderson,L.W., Ford,C., Colton,C.K., Bluemle,L.W.,
and Bixler,H.J. : T.A.S.A.I.O., 16, 107 (1970)
- H 2 Henderson,L.W., Hamilton,R., Ford,C., Colton,C.K.,
Cross,R.,and Steinmuller,S. : T.A.S.A.I.O., 17, 259
(1971)
- H 3 Hougen,O.A.,and Marchall,W.R. : Chem. Eng. Progress,
43, 197 (1947)
- K 1 越川昭三 : 化学工学, 33, 851 (1969)
- K 2 越川昭三 : 人工腎臓, 中外医学社 (1973)
- K 3 Kolff,W.J.,and Berk,H.T.J. : Acta. Med. Scand., 117,
121 (1944)
- K 4 Kiil,F. : Acta. Chir. Scand., 253, 142 (1960)
- K 5 Kaufmann,T.G.,and Leonard,E.F. : A.I.Ch.E.J., 14, 421
(1968)
- K 6 Katoh,S.,and Yoshida,F. : Chem. Eng. J., 3, 276 (1972)
- K 7 Kozinski,A.A.,and Lightfoot,E.N. : A.I.Ch.E.J., 18,
1030 (1972)

- M 1 Marangozis,J.,and Johnson,A.I. : The Canadian J. Ch.
Eng., December, 231 (1962)
- M 2 松本健造 : 京都大学化学工学学士論文 (1970)
- N 1 Nose,Y. : The Artificial Kidney. St. Louis : The C.V.
Mosby Company (1969) p.25
- N 2 野原大輔 : 京都大学化学工学修士論文 (1968)
- O 1 岡崎正之, 吉田文武 : 高分子論文集, 34,
255 (1977)
- P 1 Porter,M.C.,and Michaels,A.S. : Chem. Tech., January,
56 (1971)
- P 2 Porter,M.C.,and Michaels,A.S. : Chem. Tech., April,
248 (1971)
- P 3 Porter,M.C.,and Michaels,A.S. : Chem. Tech., July,
440 (1971)
- P 4 Porter,M.C.,and Michaels,A.S. : Chem. Tech., October,
633 (1971)
- P 5 Porter,M.C.,and Michaels,A.S. : Chem. Tech., January,
56 (1972)
- P 6 Porter,M.C. : Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop., 11,
234 (1972)

- S 1 Sparks,R.E., Mason,N.S., Meier,P.M., Litt,M.H.,
and Lindan,O. : T.A.S.A.I.O. 17, 229 (1971)
- S 2 Sparks,R.E., Mason,N.S., Meier,P.M., Samuels,W.E.,
Litt,M.H.,and Lindan,O. : T.A.S.A.I.O. 18, 458 (1972)
- S 3 Smith,K.A., Colton,C.K., Merrill,E.W.,and Evans,L.B. :
Chem. Eng. Prog. Sym. Series, 64, 45 (1968)
- S 4 斎藤正行, 北村元佐, 円羽正治 : 分析ライブラリー3
臨床化学分析 II, 東京化学同人 (1968)
- S 5 Sieder,E.N.,and Tate,G.E. : Ind. Eng. Chem., 28,
1429 (1936)
- S 6 Spaeth,E.E.,and Friedlander,S.K. : Biophys. J.,
7, 827 (1967)
- S 7 斎藤幸一郎 他 : 臨床のための生理学
朝倉書店 (1967)
- U 1 内山幸男 : 京都大学化学工学学士論文 (1969)
- W 1 Wilson : Trans. Am. Soc. Mech. Engrs., 37, 47 (1915)
- W 2 Wolf,L.,and Zaltzman,S. : Chem. Eng. Prog. Sym.
Series, 64, 105 (1968)
- W 3 Wilson,E.J.,and Geankoplis,C.J. : I & EC Fund., 5,
9 (1966)
- Y 1 吉田文武 : 化学工学, 33, 633 (1969)
- Y 2 Yatzidis,H. : Proc. E.D.T.A., 1, 83 (1964)

発表論文目録

第 1 章

人工腎臓用透析膜の性能

岡崎正之 吉田文武

高分子論文集 34, 255 (1977)

第 3 章

Treatment of Artificial Kidney Dialysate with Cycling
Adsorber-Desorbers

Fumitake Yoshida and Masayuki Okazaki

Annals of Biomedical Engineering, 2, 327 (1974)

第 4 章

Ultrafiltration of Blood : Effect of Hematocrit on
Ultrafiltration Rate

Masayuki Okazaki and Fumitake Yoshida

Annals of Biomedical Engineering, 4, 138 (1976)

謝 辞

本研究を行なうにあたり、終始御指導いただきました京都大学工学部化学工学教室吉田文武名誉教授、並びに加藤滋雄助手に心から感謝いたします。また、本論文作成にあたり、懇切丁寧な御指導をいただきました佐田栄三教授、橋本健治教授、桐栄良三教授に心から御礼申し上げます。なお、化学工学教室、京大医学部、並びに東京医科歯科大学の諸先生方には数々の有益な御助言をいただきましたこと、ここに深く感謝いたします。

本研究は、化学工学教室当時の学部学生、安部研一氏、宮川達朗氏、吉田豊氏、浄弘明彦氏、林田茂氏、鈴木豊氏、に直接御協力いただいたものであります。また、安西晟助教授、山根恒夫助手、大島宣雄氏（現筑波大助教授）、野原大輔氏（現名古屋市大助手）、中原東郎氏（現東工試）、名出康雄氏（現住友重機）、藤根幸雄氏（現日本原子力研）、矢木秀治氏（現大阪府大助手）、他の吉田研究室の皆様には、ひとかたならず御助力、御助言をいただきました。ここに厚く御礼申し上げます。

